Aus dem Pathologischen Institut
der Universität Tübingen
(Direktor: Professor Dr. med. A. Bohle)
Abteilung für submikroskopische Pathologie und Neuropathologie
(Leiter: Professor Dr. med. W. Schlote)

MYOPATHIA DISTALIS

– Beitrag zu einem Krankheitsbegriff –

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades der Medizin
der Medizinischen Fakultät (Theoretische Medizin)
der Eberhard-Karls-Universität zu Tübingen

vorgelegt von
Cornelie Hildegard Einsele
aus Kirchheim/Teck

1983

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41547603_0026

Aus dem Pathologischen Institut
der Universität Tübingen
(Direktor: Professor Dr. med. A. Bohle)
Abteilung für submikroskopische Pathologie und Neuropathologie
(Leiter: Professor Dr. med. W. Schlote)

MYOPATHIA DISTALIS

– Beitrag zu einem Krankheitsbegriff –

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades der Medizin
der Medizinischen Fakultät (Theoretische Medizin)
der Eberhard-Karls-Universität zu Tübingen

vorgelegt von
Cornelie Hildegard Einsele
aus Kirchheim/Teck

1983

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

Dekan:	Prof. Dr. rer. nat. Dr. med. H. Ritter
1. Berichterstatter:	Prof. Dr. med. W. Schlote
2. Berichterstatter:	Prof. Dr. med. M. Stöhr
3. Berichterstatter:	Prof. Dr. med. J. Peiffer

Ganz herzlich danke ich Herrn Professor Dr. med. W. Schlote für die wertvollen Impulse und Anregungen zum Thema der distalen Myopathien, für seine jederzeit großzügige Unterstützung und Förderung sowie seine Hilfe bei der Auswahl und Begutachtung der histologischen Befunde und Präparate.

Mein Dank gilt weiter Herrn Dr. med. H. Wiethölter, der mir vor allem bei der Beurteilung der elektromyographischen Befunde zur Seite stand.

Herrn Professor Dr. med. J. Peiffer, Direktor des Instituts für Hirnforschung an der Universität Tübingen, sei für die freundliche Überlassung der histologischen Befunde und Präparate gedankt.

Für die freundlich gewährte Einsichtnahme in die Krankengeschichten danke ich auch Herrn Professor Dr. med. J. Dichgans, Direktor der Neurologischen Klinik der Universität Tübingen.

Inhaltsverzeichnis Seite

EINLEITUNG 1

DARSTELLUNG EIGENER FÄLLE 3

DISKUSSION 26

A. Differentialdiagnostische Überlegungen zu den eigenen Fällen 26
1. Die neurale Muskelatropie 28
Muskelbiopsie bei Myopathien 29
2. Die spinale Muskelatrophie 30
3. Die Dystrophia myotonica 31
4. Die Polymyositis / polymyositisches Syndrom 32

B. Abgrenzung der eigenen Fälle gegen neurogene und myogene Erkrankungen mit ähnlicher klinischer Symptomatik 34
38

C. Vergleich der eigenen Fälle untereinander 42
Tabelle 1: Charakteristika der eigenen Fälle 44

D. Überblick über die Literatur 46
Kritische Anmerkungen zu Fällen distaler Myopathien 46
Welander Fälle 50
Biemond Fälle 52
Zusammenfassende Bemerkungen zum Begriff distaler Myopathien 54

Ganz herzlich danke ich Herrn Professor Dr. med. W. Schlote für die wertvollen Impulse und Anregungen zum Thema der distalen Myopathien, für seine jederzeit großzügige Unterstützung und Förderung sowie seine Hilfe bei der Auswahl und Begutachtung der histologischen Befunde und Präparate.

Mein Dank gilt weiter Herrn Dr. med. H. Wiethölter, der mir vor allem bei der Beurteilung der elektromyographischen Befunde zur Seite stand.

Herrn Professor Dr. med. J. Peiffer, Direktor des Instituts für Hirnforschung an der Universität Tübingen, sei für die freundliche Überlassung der histologischen Befunde und Präparate gedankt.

Für die freundlich gewährte Einsichtnahme in die Krankengeschichten danke ich auch Herrn Professor Dr. med. J. Dichgans, Direktor der Neurologischen Klinik der Universität Tübingen.

Inhaltsverzeichnis Seite

EINLEITUNG 1

DARSTELLUNG EIGENER FÄLLE 3

DISKUSSION 26

A. Differentialdiagnostische Überlegungen zu den eigenen Fällen 26
1. Die neurale Muskelatropie 28
Muskelbiopsie bei Myopathien 29
2. Die spinale Muskelatrophie 30
3. Die Dystrophia myotonica 31
4. Die Polymyositis / polymyositisches Syndrom 32

B. Abgrenzung der eigenen Fälle gegen neurogene und myogene Erkrankungen mit ähnlicher klinischer Symptomatik 34
38

C. Vergleich der eigenen Fälle untereinander 42
Tabelle 1: Charakteristika der eigenen Fälle 44

D. Überblick über die Literatur 46
Kritische Anmerkungen zu Fällen distaler Myopathien 46
Welander Fälle 50
Biemond Fälle 52
Zusammenfassende Bemerkungen zum Begriff distaler Myopathien 54

E. Versuch einer Klassifizierung distaler Myopathien 58
Tabellen 63

ZUSAMMENFASSUNG 69

ABBILDUNGEN 71

LITERATURVERZEICHNIS 89

LEBENSLAUF

Abkürzungen

Abb : Abbildung
CK : Creatinkinase
EEG : Elektroenzephalogramm
EKG : Elektrokardiogramm
HE : Hämatoxylin-Eosin
GOT : Glutamat-oxalacetat-transaminase
GPT : Glutamat-pyruvat-transaminase
γGT : γ-Glutamyl-transpeptidase
HBDH : Hydroxybutyrat-dehydrogenase
LDH : Laktat-dehydrogenase
NADH : Nikotinsäureamid-adenin-dinucleotid
PE : Probeexzision
SD : Semidünnschnitt
U/[d]l : Unit (= Enzymeinheit) /[Dezi-] Liter
ZNS : Zentralnervensystem

EINLEITUNG

Gowers erwähnt erstmals 1902 den Ausdruck "distale Myopathie". Er berichtet von einem 18jährigen Patienten, welcher mit ca 11 Jahren eine Muskelschwäche und -atrophie in distalen Bereichen der Extremitäten entwickelte. Gleichzeitig wurde eine zunehmende Atrophie und Parese der mimischen Muskulatur, der Zunge und der Sternocleidomastoidei deutlich. Treten derartige Störungen in Kombination mit den erstgenannten auf, so liegt meist nicht eine distale Myopathie, sondern eine dystrophische Myotonie vor. Die myotone Reaktion ist rein klinisch oft nicht zu erkennen, da sie durch den myatrophischen Prozeß teilweise überdeckt wird. Elektromyographische Untersuchungen, die vermutlich myotone Reaktionen gezeigt hätten, wurden damals nicht durchgeführt. Auch nach Ansicht von Welander (1951) und Walton et al. (1974) dürfte es sich hier um eine Dystrophia myotonica gehandelt haben.

Seitdem wurden weitere Fälle distaler Myopathien beschrieben. Die bekannteste, aufschlußreichste Arbeit auf diesem Gebiet stammt von Frau Welander (1951), in der sie an 249 schwedischen Patienten ein charakteristisches Krankheitsbild vorstellt. Neben dieser als Myopathia distalis tarda hereditaria bezeichneten, relativ spät beginnenden Form einer distalen Myopathie, wäre die von Biemond (1955) beschriebene, schon im Jugendlichenalter auftretende Myopathia distalis juvenilis hereditaria zu nennen, deren myogene Genese jedoch zweifelhaft erscheint. Berichte von weiteren relativ gut gesicherten Fällen distaler Myopathien kommen aus den USA, England, Dänemark, den Niederlanden, Frankreich, Italien, Japan und der BRD. Diese

bieten bezüglich Beginn, Intensität und Ausbreitung ihrer Erkrankung ein weitaus größeres Spektrum als die Patienten von Welander (1951, 1957).

Da Fälle distaler Myopathien, sofern sie als solche eindeutig belegt sind, außerhalb Schwedens äußerst selten vorkommen, erscheint es sinnvoll, auch einzelne Erkrankungsfälle darzustellen, um Varianten dieser wenig einheitlich erscheinenden Muskelerkrankung kennenzulernen und eine Unterteilung verschiedener Formen vornehmen zu können.

In der vorliegenden Arbeit werden an sechs Patienten verschiedenartige, distal beginnende Myopathien vorgestellt und gegen klinisch ähnlich erscheinende Krankheitsbilder abgegrenzt. Darüber hinaus wird der Versuch unternommen, Beziehungen zu anderen Fällen distaler Myopathien herzustellen, um auf diese Weise Anhaltspunkte für den zu erwartenden Verlauf gewinnen zu können.

Über drei der hier dargestellten Fälle wurde auf dem 5. Symposium des wissenschaftlichen Beirats der Deutschen Gesellschaft "Bekämpfung der Muskelkrankheiten e.V." kurz berichtet (Wiethölter et al, 1981). Die dort vorgeschlagene Gliederung distaler Myopathien in 5 Typen mußte aufgegeben werden; sie wurde durch eine eigene Einteilung in zwei Haupttypen ersetzt.

DARSTELLUNG EIGENER FÄLLE

Vorbemerkung:
Bei der Darstellung der Fälle werden nach kurzen Bemerkungen zur Familien- und Eigenanamnese (unter 1.) die Befunde der allgemeinen und neurologischen Untersuchung sowie sonstiger diagnostischer Maßnahmen geschildert (unter 2.). Hierunter aufgeführt erscheinen die Befunde röntgenologischer, elektrokardiographischer, elektroencephalographischer, laborchemischer und elektromyographischer Untersuchungen. Danach folgen die Befunde der Muskelbiopsien (unter 3.).

An dieser Stelle sei Herrn Prof. Dr. med. J. Peiffer für die Überlassung der histologischen Befunde und Präparate gedankt.

Fall 1: Frau I. B., geb. im Mai 1929. **E 637/69.**

1. Anamnese:

Eigenanamnese: Die Patientin machte mit 23, 25 und 26 Jahren Hepatitiden durch. Mit 34 Jahren wurde ihr wegen zahlreicher Myome der Uterus entfernt.
Familienanamnese: Nach Angaben der Patientin sind in der Familie, außer nicht definierten Lähmungen bei einem Onkel, keine besonderen Erkrankungen bekannt. Allerdings bestehe so gut wie kein Kontakt zu Verwandten. Die einzige Schwester der Patientin, mit der sie zusammenlebt, sei gesund.
In Zusammenhang mit ihrer jetzigen Erkrankung bemerkte die

Patientin, daß sie schon als Kind nicht so rasch laufen konnte wie andere Mädchen und schlecht im Turnen gewesen sei. Ihrem Vater sei ihr merkwürdiger Gang schon immer aufgefallen. Bei Anfrage bei ihrem Hausarzt sprach dieser von einem nachlässigen, "schlampigen" Gang. Bereits mit 30 Jahren bestand bei der Patientin ärztlichen Vorbefunden zufolge eine deutliche Schwäche in Händen und Füßen ohne Entzündungszeichen oder Mißempfindungen. Seit ihrem 36. Lebensjahr fühlte sie sich unsicher auf den Beinen, mit 38 Jahren wurde die vordem als Buchhalterin tätige Frau berentet.

2. Untersuchungsbefunde:

Bei der allgemeinen körperlichen Untersuchung im Alter von 40 Jahren fiel eine verlangsamte Sprache, eine leichte beidseitige Ptosis, andeutungsweise schlaffe Gesichtszüge, müde Bewegungen und ein schleppender Steppergang auf. Die Patientin wies kleine, kindliche Hände mit Bajonettfingern bei in Ruhe bestehender Pfötchenstellung, kleine Füße mit Zehenmißbildungen und verschmächtigte Wadenmuskeln auf. Sie bot keine Atrophie, jedoch Schwäche und rasche Ermüdbarkeit der Hand- und Unterarmmuskulatur - Faustschluß war nicht möglich - weiter eine ausgeprägte Schwäche und Atrophie der Fuß- und Unterschenkelmuskulatur, insbesondere der Fußheber sowie des Beckengürtels, nicht hingegen des Schultergürtels. Die Patientin klagte über ständige Müdigkeit - manchmal könne sie nur mit Mühe die Augen offenhalten - weiter über allgemeine Kraftlosigkeit, Herzschmerzen bei geringer Belastung sowie über kalte Waden und Knie. Zusätzlich störte sie eine ausgeprägte Rhinitis und Pharyngitis mit lästiger Schleimüberproduktion.

Bei Prüfung des Nervensystems waren bei fehlenden Muskeleigenreflexen an Armen und Beinen pathologische Reflexe nicht auslösbar. Die Hirnnervenfunktion, Oberflächen- und

Tiefensensibilität sowie die Koordination fand man intakt.

Eine Röntgenaufnahme des Thorax ließ ein kräftig gerundetes, kugelförmiges Herz und eine Spondylosis der gesamten Wirbelsäule erkennen.
Im EKG zeigten sich erhebliche Erregungsrückbildungsstörungen.
Röntenaufnahmen des Schädels und das EEG wiesen keine Besonderheiten auf.
Das Hirnszintigramm bot Veränderungen im Sinne eines Gefäßprozesses.
Eine fraktionierte Magensaftuntersuchung ergab eine Superacidität des Magens, eine Magenbiopsie eine Oberflächengastritis und Röntgenbilder des Magens einen Kaskadenmagen ohne Hinweis auf ein Divertikel.
Bei den Laborparametern fielen grenzwertig erhöhte Transaminasen (GPT 23 U/l, GOT 20 U/l), eine ausgeprägte Hypertriglyceridämie von 1120 mg/dl und eine Cholesterin-Erhöhung auf 310 mg/dl auf. Folgende Laborwerte lagen im Normbereich: Blutbild mit Differentialblutbild, Blutzucker nüchtern und nach Belastung, Elektrolyte, Gerinnungsstatus, Serum-Elektrophorese, Serum-Eisen, CK, Kreatin und Kreatinin im Serum und Urin, Urinstatus, 17-Ketrosteroide, 17-Hydroxy-Corticoide und Amylase im Urin, Stuhluntersuchung auf Blut und Ausnutzung, T_3-Test, Liquorbefund und Schillingtest.

EMG: Ableitungen aus dem Musculus adductor pollicis links und dem Musculus tibialis anterior links ergaben keine pathologischen Spontanaktivitäten und keine Denervierungspotentiale. Bei leichter Willkürinnervation fand man im Durchschnitt erheblich verkürzte Muskelaktionspotentiale mit reichlich Polyphasien, bei maximaler Innnervation ein regelrechtes Interferenzmuster.
Die Nervenleitgeschwindigkeit im Nervus suralis links lag mit 50 m/s im Normbereich.

Hiermit bot sich ein typisches Myopathiebild ohne Hinweis auf Ausfälle im peripheren Motoneuron.
Klinische Diagnose: Myopathia distalis juvenilis hereditaria (Biemond).

3. Muskelbiopsie:

Zum Zeitpunkt der PE aus dem Musculus gastrocnemius der 40jährigen Patientin bestand die Erkrankung mindestens zehn Jahre.
Lichtmikroskopischer Befund (Institut für Hirnforschung, Universität Tübingen, 1969): Schwer geschädigtes Muskelgewebe, das zu schätzungsweise vier Fünfteln seines Volumens zugrundegegangen und durch Fettgewebe ersetzt ist. Die verbleibenden Muskelfasern lassen in regelloser Anordnung unterschiedliche Grade der Faserverschmälerung und des Faserzerfalls erkennen. Vereinzelt sieht man auch vergrößerte, voluminöse Muskelfasern als Zeichen der kompensatorischen Hypertrophie. Die Muskelzellkerne sind absolut und relativ vermehrt (Sarkolemmkerne), teilweise ins Zentrum der Muskelfasern eingewandert und bilden häufig Kernreihen. Vermehrt findet man kernreiche Sarkoplasmamassen als Reste zugrundegegangener Fasern. Diese werden von verbreitertem, kollagenem Bindegewebe umgeben. Einige kleine Nerven, die in den Präparaten enthalten sind, zeigen einen regelrechten Aufbau. Eine Schädigung der Nervenfasern kann nicht nachgewiesen werden, auch nicht eine Vermehrung der Schwannschen Zellen (Abb. 1, 2). Der Nachweis der Laktatdehydrogenase am Kryostatschnitt ergibt eine teils regelmäßige, teils unregelmäßige Verteilung des Reaktionsproduktes (Mitochondrien) in den Muskelfasern. In den verschmälerten Fasern ist die Enzymaktivität regellos verteilt und vermindert. Die hypertrophischen Fasern hingegen zeigen eine deutlich erhöhte Enzymaktivität. Beim Nachweis der Succinodehydrogenase (Mitochondrien) ergibt sich etwa das gleiche Bild. Zu-

sätzlich sind aber hier noch umschriebene enzymfreie Bezirke in den verkleinerten und in den hypertrophierten Fasern nachweisbar. In anderen findet man ein grobkörniges, häufig verklumptes Reaktionsprodukt, das möglicherweise die Mitochondrienschädigung anzeigt. Beim Nachweis der Muskel-Phosphorylase (Takeuchi) sind die ungeschädigten Fasern intensiv gefärbt, die verschmälerten und hypertrohierten nur schwach. Unter den verschmälerten fallen einzelne durch erhöhten Enzymgehalt auf (Abb. 3).
Beurteilung: Schwere Muskeldystrophie mit Untergang von großen Teilen des Muskelparenchyms und Ersatz durch Fett- und Bindegewebe. Morphologisch ergeben sich keine Anhaltspunkte für eine Abgrenzung dieser Erkrankung gegen andere Formen der Muskeldystrophie. Die peripheren Nerven innerhalb der Muskulatur sind unauffällig.

Fall 2: Mädchen R. K., geb. im April 1965. E 223/78. Bi 490

1. Anamnese:

Familienanamnese: Weder bei den Eltern, Großeltern oder sonstigen Verwandten noch bei der um drei Jahre jüngeren Schwester traten Muskelerkrankungen oder irgendwelche Leiden auf.
Eigenanamnese: Die Geburt und körperlich-geistige Entwicklung des Kindes verliefen normal und ohne ernstliche Erkrankungen. Im Alter von sieben Jahren entwickelte sich eine allmählich zunehmende Schwäche in der vom Nervus peronaeus versorgten Muskulatur. Mit elf Jahren fiel Fußspitzengang auf.

2. Untersuchungsbefunde

Bei der allgemeinen körperlichen Untersuchung des 13jährigen asthenischen Mädchens in gutem Allgemeinzustand fand man einen beidseitigen Spitzfuß mit Beugekontraktur im

oberen Sprunggelenk.
Von neurologischer Seite würden folgende Befunde erhoben: seitengleiche, lebhafte Muskeleigenreflexe an Armen und Beinen, in allen Etagen auslösbare Bauchhautreflexe, fehlende pathologische Reflexe, intakte Hirnnervenfunktion, Koordination sowie Oberflächen- und Tiefensensibilität. Man fand Atrophie und Parese der Fußheber (Kraftgrad* 3) und Zehenstrecker (Grad 2 - 3) an beiden Beinen, links stärker als rechts, sowie eine angedeutete Hohlfußtendenz links. Fersengang war nicht möglich, ebenso längeres Stehen auf der gesamten Fußsohle, was zu Fallneigung beim Romberg-Versuch führte.
Sämtliche Laborwerte lagen im Normbereich einschließlich Serum-Elektrophorese, CK, LDH, GOT und GPT.

EMG: Elektromyographische Befunde, die an vier Muskeln erhoben wurden, werden im folgenden tabellarisch erfaßt:
Untersuchte Muskeln:

1. Musculus tibialis anterior rechts
2. Musculus tibialis anterior links
3. Langer Zehenstrecker links
4. Musculus extensor carpi radialis r.

In den Ruheableitungen aller vier Muskeln waren keine Spontanaktivitäten feststellbar.

	Polyphasie-rate	mittlere Dauer	mittlere Amplitude	Aktivitätsmuster bei max. Willkür-innervation
1.	36 %	9,4 ms	0,4 mV	Ü**- I***
2.	50 bzw. 64 %	10,7 bzw. 10 ms	0,4 bzw. 0,7 mV	Ü - I
3.	50 %	9 ms	0,5 mV	I
4.	10 %	7,3 ms	0,3 mV	I

*) medical resourch council scale
**) Ü: Übergangsmuster
***) I: Interferenzmuster

In 1., 2. und 3. vermehrte Polyphasie, in 1. und 2. verminderte durchschnittliche Potentialdauer und bei Maximalinnervation gering gelichtetes Interferenzmuster, in 3. mäßiger Umbau motorischer Einheiten (Polyphasie bei normaler mittlerer Potentialdauer und Potentialamplitude) ohne Denervierungszeichen. In 4. kein sicher pathologischer Befund.
Die maximalen motorischen und sensiblen Nervenleitgeschwindigkeiten fand man normal: Nervus peronaeus rechts 48 m/s, Nervus peronaeus links 47 m/s, Nervus medianus rechts 61 m/s, Nervus medianus rechts, sensibel 58 m/s.

Beurteilung: Die elektromyographischen Befunde der Muskeln 1. - 3. sowie die normalen maximalen motorischen und sensiblen Nervenleitgeschwindigkeiten sprechen für eine Myopathie.

Klinische Diagnose: Distale Myopathie mit fixiertem Spitzfuß beidseits.

3. Muskelbiopsie

Zum Zeitpunkt der PE aus dem Musculus tibialis anterior links des 13jährigen Mädchens bestand die Erkrankung sechs Jahre.
Lichtmikroskopischer Befund (Institut für Hirnforschung, Universität Tübingen, 1978): In dem in Methacrylat eingebetteten Muskelmaterial sind keine eindeutigen Faseratrophien, keine Sarkoplasma-Zerfallsvorgänge und keine entzündlichen Infiltrate nachweisbar (Abb. 4). Dagegen sieht man in den Enzympräparationen eine etwas ungleichmäßige Verteilung der Fasertypen I und II, sowie einige mäßig atrophische Fasern (Abb. 6).
Beurteilung: Am vorliegenden Muskelmaterial kann lichtmikroskopisch kein pathologischer Befund erhoben werden.

Elektronenmikroskopischer Befund (Abteilung für submikroskopische Pathologie und Neuropathologie, Universität Tübingen, 1978): Die Strukturerhaltung der in Araldit eingebetteten Muskelbiopsie ist unbefriedigend; vermutlich wurde zu spät fixiert. Der Gewebsverband ist artifiziell aufgelockert. Soweit beurteilbar, liegt ein myopathisches Kaliberspektrum vor. Die Faserquerschnitte zeigen unregelmäßige Form und Größe. Neben vergrößerten, abgerundeten Fasern kommen einzelne kleine atrophische Fasern vor. An den Fasern findet man weder strukturelle Veränderungen noch Kernvermehrungen. Nirgends sieht man vermehrt Bindegewebe mit Fetteinlagerung oder entzündliche Veränderungen, auffallend hingegen sind deutliche Splitting-Phänomene **im Semidünnschnitt (Abb. 5).**

Beurteilung: Der Befund spricht für eine langsam verlaufende, myopathische Erkrankung ohne strukturelle Defekte und ohne entzündliche Veränderungen. Das Muskelgewebe zeigt noch keinen Umbau. Anzeichen für eine neurogene Affektion fehlen. Splitting deutet auf regenerative Vorgänge hin.

Die folgenden drei Fälle gehören einer Familie an, in welcher eine Frau (Fall 3) und deren beide Söhne (Fall 4 und 5) erkrankten. Eine Tochter derselben wies im Alter von elf Jahren keine Anzeichen einer Muskelerkrankung auf.

Fall 3: Frau F. S., geb. im September 1918. **E 222/78**
Bi 489/78

1. Anamnese:

Familienanamnese: Trotz eingehender Nachforschungen fanden sich in der Familie keine Muskelerkrankungen oder sonstige Leiden.

Eigenanamnese: Nach eigenen Angaben machte Frau S. keine ernstlichen Erkrankungen durch. Im Alter von 43 Jahren seien bei der sonst gesunden Hausfrau eine zunehmende Schwäche und ein Schwund der Unterschenkelmuskulatur aufgetreten. Später erst sei eine Kraftlosigkeit im Bereich der kleinen Handmuskeln, der Handbeuger und -strecker bei erhaltenem Muskelrelief deutlich geworden. Gleichzeitig bemerkte die Patientin allmählich stärker werdende, ziehende Schmerzen in Armen und Beinen, insbesondere in den Waden. Seit ihrem 46. Lebensjahr stand die Patientin wegen dieses Leidens in neurologischer Behandlung. Anfänglich wurde eine peroneale Form einer spinalen Muskelatrophie angenommen. Anläßlich einer Untersuchung mit 58 Jahren wurde eine diskrete Schwäche des Musculus iliopsoas beidseits festgestellt. Nach dem 60. Lebensjahr schritt die Erkrankung angeblich nicht weiter fort.

2. Untersuchungsbefunde:

Die allgemeine körperliche Untersuchung der 60jährigen Patientin ergab deutliche Atrophien in der vom Nervus peronaeus versorgten Muskulatur mit entsprechender Kraftminderung. Insbesondere die Fußheber und die kurzen Zehenextensoren waren hochgradig paretisch (Grad 2), links stärker als rechts. Leichte Paresen waren auch in den langen Zehen-, Hand- und Fingerextensoren nachweisbar (Grad 4). Es bestand ein Steppergang und ein beidseitiger Spitz-Hohlfuß. Hackengang war nur angedeutet möglich. Die grobe Kraft in Armen und Beinen war fraglich herabgesetzt. Ausserdem stellte man einen beidseitigen Exophthalmus und eine Herzinsuffizienz fest.
Bei der neurologischen Untersuchung fand man beidseitig abgeschwächte Achillessehnenreflexe, eine etwas verbreiterte Reflexzone des Patellasehnenreflexes, einen beidseitig positiven Knips bei sonst unauffälligen, eher etwas lebhaften Reflexen. Die Hirnnervenfunktion war, bis auf

einen feinschlägigen, horizontalen Endstellungsnystagmus, unauffällig. Die Sensibilitätsprüfungen ergaben eine leichte Pallhypästhesie an beiden Füßen, ganz diskret auch an beiden Unterschenkeln ohne weitere Sensibilitätsstörungen. Bei Spiegelung des Augenhintergrundes waren beidseits Gefäßkaliberschwankungen zu erkennen.
Im EKG ergaben sich Hinweise für einen alten Hinterwandinfarkt.
Bei den Laborwerten waren die ß-Globuline in der Serumelektrophorese erhöht; grenzwertig erhöht fand man die CK mit 73 U/l. Im Normbereich lagen: Transaminasen, Blutbild, Elektrolyte, Retentionswerte, Kreatin-Ausscheidung im 24-Stunden-Urin, Schilddrüsenwerte.

EMG:
Untersuchte Muskeln:
1. Langer Fingerstrecker rechts
2. Thenar links

Bei der Ruheableitung konnten keine Spontanaktivitäten registriert werden.

	Polyphasierate	mittlere Dauer	mittlere Amplitude	Aktivitätsmuster bei max. Willkürinnervation
1.	44 %	6 ms	0,7 mV	Ü - I
2.	50 %	9 ms	0,9 mV	Ü - I

In beiden Muskeln fand man erhöhte Polyphasieraten und verkürzte, verkleinerte Muskelaktionspotentiale. Zeichen einer Denervierung waren bei einem möglichen diskreten Ausfall motorischer Einheiten nicht vorhanden.
Die maximalen sensiblen Nervenleitgeschwindigkeiten lagen im Normbereich: Nervus suralis links 56 m/s, Nervus tibialis anterior links gemischt 56 m/s). Ebenfalls normal waren die maximale motorische Nervenleitgeschwindigkeit im Nervus peronaeus rechts und Nervus medianus rechts.

Beurteilung: Die elektromyographischen Befunde und die

normalen, maximalen motorischen und sensiblen Nervenleitgeschwindigkeiten sprechen für eine Myopathie.

Klinische Diagnose: Anfänglich vermutete man eine peroneale Form einer spinalen Muskelatrophie, später, nachdem EMG-Befunde vorlagen, diagnostizierte man eine späte distale Myopathie.

3. Muskelbiopsie:

Zum Zeitpunkt der PE aus dem langen Zehenstrecker rechts der 60jährigen Patientin bestand die Erkrankung 17 Jahre.

Lichtmikroskopischer Befund (Institut für Hirnforschung, Universität Tübingen, 1978): Die Muskulatur weist im Querschnitt eine die Norm deutlich überschreitende Varianz der Fasergrößen und -formen auf. Häufig trifft man auf zentral gelegene Kerne und Kerntrauben. Da und dort sieht man eindeutig verschmälerte Fasern, ganz vereinzelt auch solche mit leicht basophil getöntem Sarkoplasma ohne ausgeprägte Zerfallsvorgänge, die von wenigen Lymphozyten, Lymphoidzellen und einzelnen Makrophagen umgeben sind.
In den Kryostat-Schnitten sieht man bei der NADH-Diaphorase-Reaktion außer deutlich verschmälerten, manchmal auch angulär verformte Fasern. Deutliche enzymatische Faserunterschiede fehlen. Bandförmig subsarkolemmal gelegene Aktivitätszunahmen und zentral gelegene Aufhellungsherde, die am ehesten Mottenfraßherden entsprechen, werden sichtbar. Den in der HE-Färbung basophilen Fasern entsprechen in den Enzympräparaten grobfädige, zusammengeballte Fibrillenreste mit hoher ATPase-Aktivität bzw. whorled fibers. Außerdem entdeckt man Faseraufsplitterungen. Gruppenförmige Faseratrophien fehlen ebenso wie eine Gruppierung von Fasertypen **(Abb. 9)**.
Beurteilung: Das Bild entspricht am ehesten einer Muskeldystrophie vom Gliedergürtel-Typ.

Elektronenmikroskopischer Befund (Abteilung für submikroskopische Pathologie und Neuropathologie, Universität Tübingen, 1978): Bei dem in Araldit eingebetteten Gewebsstück findet man (Abb. 7 u. 8) erhebliche Variationen der Muskelfasergröße und -konfiguration. In regelloser Anordnung sind neben normalen Faserquerschnitten, vergrößerte unregelmäßig-polygonale sowie verkleinerte oder trapezförmige, selten auch sehr kleine, atrophische Fasern zu sehen. Die Kerne sind nicht eindeutig vermehrt. In einigen Muskelfasern (Abb.10,11) subsarkolemmal oder interstitiell eine herdförmige Auflösung des Filamentmusters mit Z-Streifen-streaming und multilokalärer Aggregation von Z-Streifen-Material. Zentrale Kerne trifft man häufig, Regenerationsknospen vereinzelt an. Der auffällig hohe Lipofuszingehalt der Muskelfasern ist ebenso wie die verbreiterten und vervielfachten kapillären Basalmembranen auf das Lebensalter zurückzuführen. Das interstitielle kollagene Bindegewebe ist allgemein leicht vermehrt. Man erkennt weder Fasernekrosen noch entzündliche Veränderungen, aber aktivierte Fibroblasten, organellenreiches Gefäßendothel und perivaskulär vereinzelte lymphoide Zellen als Hinweis auf eine mögliche immunologische Komponente.

Beurteilung: Myopathie mit leichten degenerativen Veränderungen ohne Faserzerfall, aber mit Anzeichen für Faserregeneration. Altersentsprechend erhöhter Lipofuszingehalt, vermutlich metabolische Myopathie, immunologische Komponente möglich (Kollagenose?).

Fall 4: Herr W. S., geb. im Oktober 1941 **(keine Biopsie)**.

1. Anamnese:

Familienanamnese: Der Patient ist ältester Sohn von Fall 3 und hat einen um zehn Jahre jüngeren Bruder mit ausgeprägten Symptomen vermutlich derselben Erkrankung (s.u.).
Eigenanamnese: Nach eigenen Angaben leidet der Patient seit Jahren unter gehäuft auftretenden, meist linksseitigen, dumpfen Kopfschmerzen, die mit einseitigem Augentränen und Nasenlaufen einhergehen (Bing-Horton-Neuralgie). Im übrigen habe er keine nennenswerten Erkrankungen durchgemacht.

2. Untersuchungsbefunde:

Bei der allgemeinen körperlichen Untersuchung des 38jährigen Mannes in gutem Allgemeinzustand konnte eine leichte Schwäche des Musculus tibialis anterior beidseits, links deutlicher als rechts, festgestellt werden. Sonstige motorische Störungen lagen nicht vor.
Bei der neurologischen Untersuchung fand man seitengleiche mittellebhaft auslösbare Muskeleigenreflexe. Die Hirnnervenfunktion, Oberflächen- und Tiefensensibilität, die Koordination sowie das EEG ergaben keine Auffälligkeiten. Laboruntersuchungen wurden keine durchgeführt.

EMG: Im Musculus tibialis anterior links zeigten sich bei fehlenden Spontanaktivitäten mäßig erhöhte Polyphasieraten und in Maximalinnervation ein volles Interferenzmuster. Die durchschnittliche Dauer und Amplitude der Muskelaktionspotentiale lagen an der unteren Normgrenze, was zum Bild einer beginnenden Myopathie passen würde.

Eine Muskelbiopsie wurde in diesem Fall nicht entnommen.

Klinische Diagnose: Diskrete hereditäre distale Myopathie.

Fall 5: Herr K. S., geb. im April 1951. E 275/79. Bi 652.

1. Anamnese:

Familienanamnese: bekannt, siehe Fall 3 und 4.
Eigenanamnese: Beim jüngeren Sohn von Fall 3, bei welchem angeblich keine ernstlichen Vorerkrankungen bekannt sind, habe man bereits im Alter von 20 Jahren eine allmählich zunehmende Schwäche, vor allem der Fußheber, Aussenrandheber und in geringerem Maße der Zehenstrecker bemerkt. Zusätzlich seien in Kälte Verkrampfungen im Zehenbereich aufgetreten. Ungefähr seit seinem 27. Lebensjahr leide er an einer beidseitigen Epikondylitis, die man ohne allzu großen Erfolg operativ anging. Schmerzen in beiden Armen, über die er insbesondere nach stärkerer Belastung klagte - er war beruflich als Gärtner tätig - wurden vonseiten der Orthopäden als beginnende muskuläre Insuffizienz gedeutet.

2. Untersuchungsbefunde:

Der 28jährige, große, adipöse Mann mit auffallender Stirnglatze wirkte andeutungsweise dysplastisch. Sein Allgemeinzustand wurde als gut bezeichnet.
Bei der neurologischen Untersuchung fand man ausgeprägte Atrophie und Parese in der vom Nervus peronaeus versorgten Muskulatur: Fußheber Grad 1 - 2, Zehenstrecker Grad 2 - 3. Der Reflexstatus bot außer abgeschwächten Muskeleigenreflexen an Armen und Beinen keine Besonderheiten. Die Hirnnervenfunktion, Koordination, Oberflächen- und Tiefensensibilität waren intakt.
Bei den Laborwerten fiel eine 6fach erhöhte CK-NAC bei grenzwertiger CK-MB auf. CK-NAC 312 U/l CK-MB 11 U/l. Ebenfalls über der Norm lagen folgende Werte: GPT 25 U/l, LDH 280 U/l, HBDH 160 U/l, Kreatin-Ausscheidung im Urin 9 mg/dl, Cholesterin 280 mg/dl, Triglyceride 370 mg/dl. Unauffällig waren: Blutbild, Retentionswerte, Elektrolyte.

EMG:

Untersuchte Muskeln:

1. Musculus tibialis anterior rechts
2. Rechter Fingerstrecker

Spontanaktivitäten in Ruhe waren bei den beiden untersuchten Muskeln nicht nachweisbar.

	Polyphasierate	mittlere Dauer	mittlere Amplitude	Aktivitätsmuster bei max. Willkürinnervation
1.	90 %	7,8 ms	0,4 mV	I
2.	10 %	8,2 ms	0,6 mV	I

In 1. erkennt man ein typisches Myopathiebild: hochpolyphasische, kleine, verkürzte Muskelaktionspotentiale, ein volles Interferenzmuster bei verminderter Kraft und fehlende Spontanaktivitäten.
In 2. kann kein sicher pathologischer Befund erhoben werden.

Klinische Diagnose: Muskeldystrophie vom distalen Typ.

3. Muskelbiopsie

Zum Zeitpunkt der PE aus dem Musculus tibialis anterior links des 28jährigen Patienten bestand die Erkrankung acht Jahre.
Lichtmikroskopischer Befund (Institut für Hirnforschung, Universität Tübingen, 1979): Bei dem in Methacrylat eingebetteten Muskelgewebe trifft man sowohl auf stark atrophische als auch auf deutlich hypertrophische Fasern, ferner auf zahlreiche Splitting-Phänomene, viele zentral gelegene Kerne und schollig degeneriertes Sarkoplasma. Im HE-Präparat sieht man zahlreiche Sarkoblasten sowie einzelne basophil gefärbte Fasern mit vermehrtem Kerngehalt, vesikulär veränderten Kernen und deutlicher Nukleoluszeichnung. Auffallend ist der hohe Gehalt an Kapillaren und kleinen Venen. Um größere Gefäße bzw. im Interstitium

(Abb. 12) gelegentlich lymphozytäre Infiltrate. Auf den Längsschnitten sind vielfach lange Kernreihen, segmental erscheinende Fasernekrosen mit starker Kernvermehrung sowie deutliche Regenerationsphänomene erkennbar (Abb. 14). Im van Gieson-Bild wird ein erheblich verbreitertes, endomysiales Bindegewebe deutlich.
In Kryostatschnitten treten bei der Trichromfärbung die bereits nachgewiesenen schweren Veränderungen besonders in Erscheinung. Zusätzlich werden bei den enzymhistochemischen Reaktionen, insbesondere bei der NADH-Dehydrogenase Reaktion, deutliche Ringbinden sichtbar. Die enzymhistochemischen Reaktionen erlauben im übrigen kaum eine Faserdifferenzierung, da sowohl die verschiedenen ATPase als auch die NADH-Dehydrogenase Reaktionen nur geringfügige Unterschiede zwischen den Fasern aufweisen.
Beurteilung: schwere myopathische Veränderungen.

Elektronenmikroskopischer Befund (Abteilung für submikroskopische Pathologie und Neuropathologie, Universität Tübingen, 1979): Die Semidünnschnitte zeigen ein schwer verändertes Muskelgewebe mit regellos wechselnden hypertrophischen, normal erscheinenden und atrophischen Fasern (Abb. 13). Das Bindegewebe ist deutlich vermehrt und weist Fetteinlagerung auf. Auffallend sind in vielen Fasern mottenfraßartig aufgelockerte Zonen unter dem Sarkolemm mit Einlagerung granulären Materials nach Art von ragged red fibers. Mehrfach sind Ringbinden nachweisbar, außerdem einzelne akute Fasernekrosen und mehrere Faserregenerate. In den aufgelockerten, subsarkolemmalen Regionen kommen vermehrt Mitochondrien ohne strukturelle Besonderheiten und Glykogen zum Vorschein, ferner perlkettenartige Verdichtungen des Sarkolemms. Außerdem sieht man zahlreiche Satellitenzellen, vermehrt zentrale Kerne und eindeutige Faserregenerate. Nervenfasern sind in den Präparaten nicht getroffen.
Beurteilung: Die Bilder sprechen für einen fortgeschrit-

tenen, dystrophischen Prozeß mit bindegewebig-lipomatösem Umbau des Muskelgewebes, was mit der Diagnose einer Myopathia distalis hereditaria zu vereinbaren wäre. Die vorliegenden Präparate geben keinen Hinweis auf eine neurogene Atrophie, obwohl aufgrund der muskelbioptischen Untersuchung allein eine schwere Begleitmyopathie, beispielsweise bei einem spinalen Prozeß im Sinne eines Kugelberg-Welander, nicht mit letzter Sicherheit ausgeschlossen werden kann. Dies ist nur in Verbindung mit den Befunden der Elektromyographie und Messungen der Nervenleitgeschwindigkeiten möglich.

Fall 6: Herr O. D., geb. im Mai 1939. **E 190/72, E 553/74 Bi 504/78**

1. Anamnese:

Familienanamnese: Nach Angeben des Patienten waren beide Eltern gesund, zwei ältere Schwestern jedoch - er selbst ist sechstes von sieben Geschwistern - leiden an derselben, weiter fortgeschrittenen Erkrankung. Beide Schwestern seien invalidiert, eine könne gar nicht mehr gehen. Eine Tante der Mutter sei von Geburt an gehbehindert gewesen, und von seinen drei Kindern habe sein ältester Sohn einen merkwürdigen Gang. Konsanguinität der Eltern ist möglich, da die Mutter den gleichen Mädchennamen trägt. In der Familie seien sonst keine weiteren Krankheiten bekannt.
Eigenanamnese: Nach eigenen Angaben erlitt der Patient mit 13 Jahren einen Schädelbruch. Bereits vor seinem 30. Lebensjahr klagte er über Kreuzschmerzen. Mit 33 Jahren bestand laut ärztlicher Vorbefunde eine leichte Belastungsdyspnoe, mit 34 Jahren habe er eine Lungenentzündung durchgemacht, mit 36 Jahren wurde eine nicht näher zu spezifizierende Hepatopathie und eine Herzinsuffizienz mit mäßiggradigen praetibialen Ödemen diagnostiziert.

Die Geschichte der jetzigen Erkrankung - hierzu werden ärztliche Berichte herangezogen - begann mit 23 Jahren, als der damals als Maurer tätige, kräftige Mann eine zunehmende Muskelschwäche in der seitlichen Unterschenkelmuskulatur, links stärker als rechts, bemerkte. Später, mit ca. 26 Jahren, wurde auch die Oberschenkelmuskulatur schwächer und nahm ab. Nach vorübergehender Besserung zwischen dem 27. und 30. Lebensjahr entwickelte sich zuerst im Bereich des linken Unterarmes, später beider Unter- und Oberarme und des Beckengürtels eine ausgeprägte Muskelatropie und -parese. Hände und Füße blieben im wesentlichen ausgespart. Trotz Berufswechsel mit 33 Jahren wurde der Patient mit 37 Jahren berentet.
Hier folgen nun genauere Angaben zum Krankheitsverlauf: Im Alter von 33 Jahren konnte der Patient nur unter größter Mühe Treppensteigen, er war nicht mehr in der Lage, auf den Zehen oder Fersen zu gehen oder gar schwere Gegenstände zu heben. Seine Beine empfand er manchmal so schwer wie Blei. Er fühlte sich immer müde und klagte über starke Schmerzen im Bereich der Lendenwirbelsäule. Als 35jähriger konnte er sich aus gebückter Haltung fast nicht mehr aufrichten; er stütze sich dann an seinen Knien ab (Gower-Zeichen) oder versuche mit Schwung hochzukommen. Er klagte über Kribbelgefühle in beiden Beinen, vor allem bei Wetterumschlag, welche vom Kreuzbein ausgingen, ferner über linksseitige Schulterschmerzen mit Bewegungseinschränkung, die auf Bindegewebsmassagen rasch nachließen. Da bekannt war, daß Herr D. entgegen ärztlichem Verbot regelmäßig Alkohol trank, täglich ca. sechs Schorle, sechs Gläser zur Hälfte Wasser und Wein, wurde er mit 36 Jahren auf einer geschlossenen Abteilung aufgenommen, um abzuklären, ob eine Beziehung zwischen der Muskelerkrankung und dem chronischen Alkoholabusus besteht. Muskelatrophie als Symptom einer alkoholischen Neuropathie wurde von neurologischer Seite ausgeschlossen, da eindeutige sensible Ausfälle

fehlten. Entzugserscheinungen wurden nicht beobachtet.

2. Untersuchungsbefunde:

Bei der allgemeinen körperlichen Untersuchung des 39jährigen Mannes in zufriedenstellendem Allgemeinzustand fielen vor allem ein unsicherer Steppergang und eine Rubeosis faciei auf. Der Patient wies eine deutlich geschwächte und verschmächtigte Arm-, Bein- und Beckengürtelmuskulatur auf. Insbesondere im Bereich der Unterarme, in noch stärkerem Maße der Unterschenkel, bestand eine schwere Atrophie bei gleichzeitiger Hypertrophie der kleinen Zehenstrecker. Zusätzlich fand man eine leichte Hyperhidrose sowie kalte, livid gefärbte Extremitäten bei vegetativer Übererregbarkeit.
Die neurologische Untersuchung ergab eine Pallhypästhesie beider Unterschenkel, bei sonst ungestörter Sensibilität. Neurologischen Voruntersuchungen zufolge waren schon bei Auftreten erster Symptome die Achillessehnenreflexe erloschen. Die übrigen Reflexe waren mit Ausnahme abgeschwächter Bauchhautreflexe anfänglich eher lebhaft, der Patellarsehnenreflex linksbetont, später seitengleich auslösbar. Die Hirnnervenfunktion war intakt. Bei sonst guter Koordination bestand Unsicherheit beim Romberg-Versuch. Stehen auf einem Bein war unmöglich, ebenso wie Zehen- und Hackengang, Treppensteigen, Aufrichten aus gebückter Haltung ohne Abstützen, Heben der Arme über die Horizontale. Die Feinmotorik der Finger war bei leichtem Haltetremor der Hände gestört. Die grobe Kraft in den Armen und in stärkerem Maße in den Beinen war distal, insbesondere peroneal- und linksbetont, deutlich vermindert.
Folgende Kraftgrade wurden gemessen:

Musculi peronei	0 - 1*
Musculi tibiales anteriores	0 - 1

*) medical research council scale

Lange Zehenstrecker	1 - 2
Musculi tricipites surae	2 - 3
Musculi quadricipes	2 - 3
Lange Fingerstrecker	3 - 4
Musculi bicipites brachii	4 - 5

Die Röntgenaufnahmen der Wirbelsäule zeigten eine schon seit dem 27. Lebensjahr bekannte typische Spondylolisthesis im Bereich von L 5/S 1 - der 5. Lendenwirbel stand 10 mm ventral zur Sakralwirbelhinterkante.
Das Röntgenbild des Schädels bot keine Besonderheiten.
Das EKG war unauffällig
EEGs zu verschiedenen Zeitpunkten zeigten keine Auffälligkeiten.
Laboruntersuchungen zwischen dem 33. und dem 38. Lebensjahr ergaben immer erhöhte Transaminasen:

CK	420-1430 U/l	γ-GT	30-40 U/l
GOT	40-80 U/l	LDH	320-510 U/l
GPT	20-30 U/l	HBDH	220 U/l

Erhöht waren ferner der Kreatinwert und die Porphyrine im 24-Stunden-Urin. In der Serumelektrophorese fand man anfänglich die β- und γ-Globuline erhöht, dann die γ-Globuline erniedrigt, zuletzt ein unauffälliges Spektrum.
Im Differential-Blutbild stellte man regelmäßig eine relative Lymphozytose von ca 45 % fest. Sonstige Befunde, wie Blutsenkungsgeschwindigkeit, Elektrolyte, Rententionswerte, Gerinnungsstatus und Liquor, waren unauffällig.

Das erste EMG im Alter von 27 Jahren zeigte bei Ableitung aus dem Musculus tibialis anterior links und dem Musculus quadriceps links keine Spontanaktivitäten im Sinne von Denervierungspotentialen. Das Aktivitätsmuster bei maximaler Willkürinnervation war, insbesondere im Musculus tibialis anterior links, deutlich rarefiziert. Die mittlere Dauer der Muskelaktionspotentiale war gering verlängert: Muscu-

lus tibialis anterior links 10 ms, Musculus quadriceps links 15 ms. Der Befund sprach für eine neurogene Störung.

Das zweite EMG im Alter von 33 Jahren ergab bei einem rarefizierten Interferenzmuster, das an eine neurogene Atrophie denken ließ, insgesamt eine Verschlechterung.

Das dritte EMG im Alter von 39 Jahren zeigte bei einer normalen maximalen sensiblen Nervenleitgeschwindigkeit im Nervus suralis rechts von 52 m/s den klassischen EMG-Befund einer Myopathie. Bei fehlenden Spontanaktivitäten in Ruhe fand man niedrige, hochpolyphasische, kurze Muskelaktionspotentiale. Im Musculus tibialis anterior links beispielsweise lag die mittlere Amplitude bei 0,5 mV, die Polyphasierate bei 35 % und die durchschnittliche Dauer der Aktionspotentiale bei 5,5 ms. In maximaler Innervation ergab sich in einigen Muskeln ein regelrechtes Interferenzmuster bei vorzeitiger Rekrutierung motorischer Einheiten, in anderen ein Übergangs- bis Interferenzmuster bei starker Parese. Abgeleitet wurde aus folgenden Muskeln: Musculi tibialis anterior rechts, gastrocnemius medialis rechts, vastus medialis rechts, extensor digitorum communis links und tibialis anterior links.

Klinische Diagnose: Anfänglich neurale Muskelatrophie, später primäre Myopathie mit familiärer Beteiligung.

3. Muskelbiopsie

Zum Zeitpunkt der Muskelentnahme war der Patient 33 Jahre alt, seine Erkrankung bestand zehn Jahre.
Erster lichtmikroskopischer Befund (Institut für Hirnforschung, Universität Tübingen, 1972): Die meisten Muskelfasern sind aufgesplittert, stark verschmälert oder feinschollig aufgelöst und weisen viele Muskelkerne in Form von Kernreihen und Kerntrauben auf. Außerdem sieht man reichlich histiozytäre Elemente, gelegentlich auch, vor allem perivaskulär, kleine lymphozytäre Infiltrate. Die

Gefäße selbst zeigen einen normalen Wandaufbau und ergeben keinen Anhalt für das Vorliegen einer Periarteriitis nodosa oder einer anderen Kollagen-Erkrankung (Abb. 15).
Beurteilung: Trotz der sehr schweren Muskelveränderung spricht eine gewisse Bündelung von atrophischen, geschädigten Fasern zwischen einzelnen erhaltenen Fasern zugunsten einer neurogenen Atrophie. Die entzündlichen Infiltrate, die als reaktiv aufgefaßt werden können, schließen eine Myositis nicht mit letzter Sicherheit aus.

Dem inzwischen 35jährigen Patienten wurde nach 12jährigem Bestehen seiner Erkrankung eine weitere Biopsie aus dem Musculus tibialis anterior entnommen.
Zweiter lichtmikroskopischer Befund (Institut für Hirnforschung, Universität Tübingen, 1974): Im Gegensatz zu dem 1972 beurteilten Untersuchungsmaterial finden sich diesmal keine entzündlichen Veränderungen. Das Muskelgewebe ist größtenteils sklerotisch umgewandelt. Breite Bänder dichtliegender, kollagener Bindegewebsfasern durchziehen das restliche Muskelgewebe, fasern sich zu dünnen Schleiern auf und umspinnen die restlichen Muskelfasern. Hie und da findet man noch gut erhaltene Fasern. In weiten Teilen jedoch beherrschen erheblich verschmälerte Fasern mit zahlreichen, teilweise zentral liegenden Kernen das Bild. Eine ausgesprochen gruppen- oder felderförmige Atrophie liegt nicht vor. Auf den Längsschnitten sieht man stellenweise Zeichen eines lipomatösen Umbaus und Sarkoplasma-Zerfallsvorgänge (Abb. 16).
Beurteilung: Das Bild entspricht diesmal eher einer primären Myopathie.

Die dritte Muskelbiopsie stammt aus dem rechten Musculus deltoideus und wurde dem 39jährigen Patienten nach 16jähriger Krankheitsdauer entnommen.

Dritter lichtmikroskopischer Befund (Abteilung für submikroskopische Pathologie und Neuropathologie, Universität Tübingen, 1978): Im Faserquerschnitt findet man in unregelmäßiger Verteilung neben normalen Fasern vergrößerte, hypertrophische sowie verkleinerte, atrophische. Man erkennt vereinzelte Fasernekrosen, mehrfach regenerierende Fasern und eine leichte relative Kernvermehrung. Das Bindegewebe, in welches Fettgewebe eingelagert ist, ist deutlich vermehrt. Entzündliche Veränderungen sind nicht nachweisbar **(Abb. 17)**.

Beurteilung: Dieser Befund spricht eindeutig für eine langsam verlaufende Muskeldystrophie mit geringem Gewebsumbau. Es besteht kein Anhalt für eine neurogene Atrophie oder eine Myositis.

DISKUSSION

A. Differentialdiagnostische Überlegungen zu den eigenen Fällen

Bei zwei der hier beschriebenen sechs Patienten wurde anfänglich nicht eine distale Myopathie diagnostiziert, sondern im 3. Fall eine spinale Muskelatrophie des Erwachsenen (Aran-Duchenne) und im letzten eine neurale (peroneale) Muskelatrophie (Charcot-Marie-Tooth).

Die spinale und die neurale(peroneale) Muskelatrophie weisen, wie die distalen Myopathien, eine langsam zunehmende Schwäche und eine Atrophie der Muskulatur distal von Ellenbogen und Knien auf, die spinale Muskelatrophie des Erwachsenen (Aran-Duchenne) meist im Bereich der Hände oder aber der peronealen Muskulatur, die neurale (peroneale) Muskelatrophie (Charcot-Marie-Tooth) im Bereich der Füße und Unterschenkel.

Noch viele weitere Erkrankungen können den beschriebenen Fällen vom klinischen Bild her ähnlich sein. Zunächst müssen alle jene Fälle abgetrennt werden, bei denen die distal lokalisierte Muskelschwäche und -atrophie lediglich ein begleitendes Symptom einer anderen Erkrankung darstellt. Zunächst wäre an Muskelveränderungen nach vorangegangener mechanischer oder traumatischer Schädigung von Nervenwurzeln, Nerven, Knochen oder der Muskulatur selbst zu denken. Beispiele hierfür sind die motorischen Syndrome der Nervenwurzeln und peripheren Nerven - man denke bei den unteren Extremitäten an Peronaeusschäden, lumbo-

sakrale Wurzelschäden, Caudaprozesse - oder die Sudeck-Dystrophie. Weiter können ischämische Muskelnekrosen (Tibialis-anterior-Syndrom), trophische Störungen nach längerer Inaktivität einzelner Gliedmaßen (-abschnitte) und Restzustände nach Poliomyelitiden ähnlich erscheinen. Schließlich müßten Muskel-Symptome bei neurologischen Erkrankungen abgegrenzt werden, bei denen noch andere Symptome, wie Pyramidenzeichen und / oder Ataxie das klinische Bild bestimmen. Zu nennen wäre hier der Peronaeustyp der amyotrophen Lateralsklerose (mit meist asymmetrischem Beginn, vermehrt faszikulären Muskelzuckungen und gesteigerten Reflexen, vor allem in den Beinen), die Friedreich'sche Heredoataxie (mit einer zumindest leichten Hinterstrangataxie und oft gesteigerten Reflexen) und schließlich die kortikale Muskelatrophie (mit einseitigem Befall, vorwiegend der Strecker, häufigen Kontrakturen, EEG-Veränderungen und gesteigerten Reflexen).

Muskelsymptome, wie sie bei endokrinologischen, neoplastischen, rheumatischen und Stoffwechselerkrankungen auftreten oder solche, die im Zusammenhang mit dem Klimakterium, Intoxikationen, Infektionen, Kollagenosen oder einer Steroid-, Chloroquin- oder Colchizin-Behandlung stehen, manifestieren sich in der Regel proximal (Shy et al., 1951; Eaton, 1954; Henson et al., 1954; Williams, 1959; Pearson, 1959; 1966; Garvin, 1965; Misra et al., 1965; Jerusalem, 1979). Findet man eine Schwäche und Atrophie der distalen Muskulatur, die keine Beziehung zu einer Vorerkrankung, zu einer direkten Schädigung des Gewebes oder der Nerven oder zu einer neurologischen Erkrankung mit Pyramidenzeichen oder einer Ataxie aufweist, so kann es sich um eine distale Myopathie, aber auch um folgende Krankheitsbilder handeln:

1. Neurale (peroneale) Muskelatrophie (Charcot-Marie-Tooth)
2. Spinale Muskelatrophie des Erwachsenen (Aran-Duchenne)

3. Dystrophia myotonica (Curschmann-Steinert)
4. Chronische Polymyositis mit distalem Beginn

Diese vier neurogenen und myogenen Erkrankungen geben aufgrund ihres klinisch ähnlichen Bildes häufig Anlaß zu Verwechslungen, sowohl mit den distalen Myopathien als auch untereinander. Im folgenden sollen sie kurz umrissen werden:

1. Die neurale (peroneale) Muskelatrophie (Charcot-Marie-Tooth), welche von der autosomal-rezessiven infantilen Form (Déjerine-Sottas) abgesehen, meist autosomal-dominant erblich ist, stellt im wesentlichen eine Erkrankung der peripheren Nerven, der Nervenwurzeln, der Vorderhorngang-lienzellen und der Ganglienzellen der hinteren Wurzel (England et al., 1952; Alajouanine et al., 1967; Hughes et al., 1972) mit unterschiedlicher Beteiligung der genannten nervösen Strukturen dar. Die Übergangsformen zur Friedreich'schen Heredoataxie und Formen mit Zeichen einer Beteiligung noch anderer Strukturen des ZNS (neuronal-plus-Formen) seien hier außeracht gelassen. Sie beginnt im Kindes- bis Jugendlichenalter (vorwiegend hypertrophischer Typ) oder aber erst im mittleren Erwachsenenalter (vorwiegend neuronaler/spinaler Typ) mit einer Atrophie und Parese der Fuß- und peronealen Muskulatur, vor allem des Extensor digitorum brevis und Tibialis anterior. Häufig bestehen frühzeitig Spitz-, Hohlfüße, Steppergang und Storchenbeine. Später werden die distalen Muskeln der oberen Extremitäten, insbesondere die kleinen Handmuskeln, selten jedoch die proximalen Muskeln und die Hirnnerven befallen. Gelegentlich treten gleichzeitig krampfartige oder stechende Schmerzen, Faszikulationen und trophische Störungen auf (England et al., 1952). Ausgesprochene Sehnenverkürzungen sind untypisch. Die Erkrankung verläuft langsam progredient, im allgemeinen ohne die Arbeitsfähigkeit wesentlich zu beeinträchtigen. Sen-

sibilitätsstörungen treten nur in 25 - 50 % der Fälle auf; gestört ist dann meist das Vibrationsempfinden distal an den Extremitäten. Früh verschwindet der Achillessehnenreflex, später auch die anderen Sehnenreflexe. Die Nervenleitgeschwindigkeit ist in den allermeisten Fällen schon vor dem klinischen Ausbruch der Erkrankung herabgesetzt (Dyck et al., 1963), obwohl es auch manifeste Fälle gibt, bei denen dies nicht der Fall ist (Myrianthopoulos et al., 1964; Dyck et al., 1968 a, 1968 b). Hierbei handelt es sich um die neuronalen Formen, bei denen ein primärer Untergang der Axone vorliegt (Dyck et al., 1968), während bei den hypertrophischen Formen, die erheblich verzögerte Nervenleitgeschwindigkeiten aufweisen, die Demyelinisation der peripheren Nerven im Vordergrund steht (Dyck, 1975; Buchthal et al., 1977; Behse et al., 1977).

Elektromyographisch sieht man ein mehr oder weniger stark ausgeprägtes neurogenes Bild. Eine verlängerte Dauer und eine erhöhte Amplitude der Einheitspotentiale sowie eine Zunahme polyphasischer Potentiale und ein gelichtetes Aktivitätsmuster bei maximaler Willkürinnervation trifft man am häufigsten an, seltener Fibrillationspotentiale und positiv scharfe Wellen, selten auch, insbesondere bei neuronalen Typen, einzelne Faszikulationen (Buchthal et al., 1974; 1977). Die Muskelbiopsie weist mit einer felderförmigen Faseratrophie, in der Gruppen extrem dünner Fasern auffallen, Zeichen einer Denervation auf (Seitz, 1965; Hughes et al., 1972), doch können zuweilen, offenbar abhängig vom Verlauf, gleichzeitig myopathische Veränderungen bestehen (Haase et al., 1960).

In der Muskelbiopsie sind bei Myopathien die Muskelfasern diffus degeneriert, besitzen zahlreiche zentrale Kerne und weisen selten eine vakuoläre Degeneration auf. Bei der neuralen (peronealen) Muskelatrophie hingegen ist meist noch eine gewisse Gruppierung atrophischer, hypertrophischer und normaler Muskelfasern festzustellen, der Hyper-

trophie- und Atrophiegrad ist ausgeprägter, die ebenfalls zahlreichen Kerne liegen vorwiegend subsarkolemmal, und vakuoläre Degenerationen sind nicht ungewöhnlich (Schwartz, 1963). Außerdem findet man bei Myopathien, im Gegensatz zu neurogenen Muskelläsionen, strukturelle Veränderungen der Muskelfasern schon zu einem Zeitpunkt, da diese noch nicht atrophisch erscheinen: Charakteristischerweise kommt es zu einer frühen Abrundung des polygonalen Faserquerschnittes, zu einem gehäuften Auftreten von zentralen Kernen mit Reihenbildung, einem Verlust der Querstreifung, mottenfraßähnlichen Strukturdefekten und zur Anhäufung von vakuolärem, hyalinem, granulärem oder flockigem Material. Entzündungszeichen und Bindegewebsneubildung einerseits, regenerative Vorgänge (erkennbar an einer Basophilie des Sarkoplasmas, großen, vesikulären Kernen mit meist prominenten Nucleoli) und Splitting-Phänomene andererseits, treten bei Myopathien stärker in Erscheinung (Haase et al., 1960). Bei Berücksichtigung all dieser Kriterien: Fasergruppierung und -querschnittsform, Lage der Zellkerne, strukturelle Faserveränderungen, Hypertrophie- und Atrophiegrad, Ausmaß bindegewebiger Reaktionen und regenerativer Vorgänge, ist in den meisten Fällen trotz gewisser Überschneidungen eine Zuordnung zu einem myopathischen bzw. myositischen Gewebssyndrom oder aber zu einer neurogenen Muskelatrophie möglich (Seitz, 1965 a; Bethlem, 1970).

2. Die spinale Muskelatrophie des Erwachsenen (Aran-Duchenne), eine ätiologisch ungeklärte Erkrankung der Vorderhornganglienzellen, beginnt zwischen dem 20. und 30. Lebensjahr oder später mit einer Muskelatrophie meist im Bereich der Hände und Unterarme, seltener im Bereich der peronealen Muskulatur (umgekehrt flaschenhalsförmiges Relief der Waden), schreitet langsam nach proximal fort, befällt erst später Rumpf und Beine und zeigt einen jahrzehntelangen Verlauf ohne ausgeprägten Muskelschwund. Be-

gleitet werden diese Atrophien von Faszikulationen, die bei Erkrankungen der Vorderhornganglienzellen besonders typisch sind. Die Sehnenreflexe sind abgeschwächt oder fehlen, die Sensibilität bleibt intakt. Elektromyographisch findet man weit verbreitet Faszikulationen (Hjorth et al., 1973), eine stark verlängerte mittlere Potentialdauer (um mindestens 50 %), hohe (mindestens verdoppelte) Potentialamplituden, erhöhte Polyphasieraten und ein rarefiziertes Interferenzmuster. Diese Befunde findet man bei Erkrankungen der Vorderhornganglienzellen deutlicher ausgeprägt als bei peripheren Läsionen mit vergleichbarer Muskelschwäche (Erminio et al., 1959). Histologisch besteht das klassische Bild einer neurogenen Muskelatrophie (Beschreibung s. unter 1., Adams et al., 1962; Seitz, 1965 a).

3. Die Dystrophia myotonica (Curschmann-Steinert), eine autosomal-dominante Muskelerkrankung mit distalem Beginn, die sich in der Kindheit oder aber im 3. Lebensjahrzehnt manifestiert, schließt schon frühzeitig die Gesichts-, Schluck- und Kopfwendermuskulatur mit ein, geht später auf die proximale Muskulatur über und ist durch myotone, muskuläre Reaktionen gekennzeichnet. Die Lebenserwartung ist verkürzt und die Arbeitsfähigkeit bereits im 4. oder 5. Lebensjahrzehnt stark beeinträchtigt (Thomasen, 1948). Weiter findet man bei der Dystrophia myotonica eine Reihe weiterer klinischer Erscheinungen, die als Zeichen eines generalisierten, dystrophischen Prozesses (Kuhn, 1961) aufgefaßt werden können. Häufig findet man eine myotone Katarakt, eine Glatze, endokrinologische Störungen, Auffälligkeiten im EKG mit QRS-Verbreiterung, Augensymptome, wie Ptose, seltener Lidschlag, Konvergenzspasmen, Keratitis, Atrophie des Corpus ciliare mit vermindertem Augendruck, ferner Auffälligkeiten im Bereich des Gastrointestinaltraktes, wie gestörte Kontraktilitätsverhältnisse

des Magens und des Oesophagus, ein Sigma elongatum sowie Gehörverminderung für höhere Frequenzen, Intelligenzdefekte und psychische Störungen. Die Sehnenreflexe sind dem Dystrophiegrad entsprechend herabgesetzt, die Sensibilität und die Nervenleitgeschwindigkeiten normal. Im EMG sieht man die typischen, myotonen Reaktionen; und in der Muskelbiopsie beherrschen, außer den dystrophischen Zeichen, zahlreiche zentrale Kerne, Ringfibrillen und Sarkoplasmamassen das Bild (Erbslöh, 1971; Seitz, 1965 a; Jerusalem, 1979).

4. Die Polymyositis oder genauer das polymyositische Syndrom kann infektiös (viral, bakteriell oder parasitär) bedingt sein, im Rahmen einer neoplastischen Erkrankung (häufig bei Bronchial- und Ovarialcarcinomen), einer Sarkoidose, einer Erkrankung aus dem Formenkreis der Kollagenosen oder aber idiopathisch alleine oder zusammen mit einer Dermatomyositis auftreten (Walton et al., 1958). Die chronische Polymyositis, die vor allem bei älteren Patienten auftritt, befällt vorwiegend die proximalen Gliedermuskeln, die Becken- und Schultergürtel-, eventuell die Hals- und Schlundmuskulatur, kann aber auch distal an den Extremitäten mit einer Muskelschwäche und einem leichten Schwund derselben beginnen (Hollinrake, 1969; Bates et al., 1973). Polymyositiden, die im Verlauf von internistischen Erkrankungen oder Infektionen auftreten, sind mit Ausnahme derjenigen bei Hyperthyreose, bei der auch distale Formen beschrieben werden (Seitz, 1965 b), im wesentlichen proximal lokalisiert. Bei chronisch schleichenden Verläufen können häufige Begleitsymptome, wie Schmerzen und Empfindlichkeit der befallenen Muskulatur, Schwellung, Hauterscheinungen, Raynaud-Phänomene oder andere Zeichen einer Kollagen-Krankheit fehlen. Die Polymyositis tritt in allen Lebensaltern auf, vorwiegend aber bei Menschen mittleren und höheren Lebensalters mit einem Gipfel

zwischen dem 40. und dem 60. Lebensjahr (Pearson et al., 1974), häufiger bei Frauen als bei Männern. Sie ist nicht erblich, verläuft wechselhaft mit plötzlichen Ausbrüchen, spontanen Remissionen, weiteren Schüben und zieht sich selten länger als 10 bis 15 Jahre hin. Sie beschränkt sich nicht auf einzelne Muskelgruppen, sondern breitet sich meist mit Schwerpunkt auf der proximalen Muskulatur oder einer Extremität mehr oder weniger global aus. Bei den Laborwerten sind die Blutsenkungsgeschwindigkeit bei 50 % der Fälle und die Enzyme der Skelettmuskulatur bei 75 % der Fälle erhöht wie die Serumwerte der Aldolase, der Transaminasen, hier besonders die LDH und die CK (Misra et al., 1965; Diessner et al., 1966; Pearson, 1966; Rose et al., 1966), was aber bei den langsam verlaufenden, chronischen Formen meist nicht der Fall ist. Häufiger als im Normalkollektiv trifft man antinukleäre Antikörper, ein pathologisches Serumeiweiß-Spektrum mit Erhöhung der α- und γ-Globuline und eine Leukozytose bzw. Eosinophilie an. Im EMG findet man, außer Zeichen einer Myopathie (Kugelberg, 1947), gehäuft Spontanaktivität, insbesondere Fibrillationen und positiv scharfe Wellen (Lambert et al., 1954). Bei länger dauernden Erkrankungen können manchmal auch breite, meist aufgesplitterte Potentiale abgeleitet werden (Borenstein et al., 1975). In der Muskelbiopsie erkrankter Muskeln findet man, neben degenerativen Muskelfaserveränderungen, bei 80 bis 90 % der Fälle entzündliche Infiltrate aus Lymphozyten, Histiozyten, Monozyten und Plasmazellen (Walton et al., 1958; Misra et al., 1965), welche sowohl perivaskulär als auch im Endo- und Perimysium liegen.

Sind entzündliche Infiltrate vorhanden, was auch bei Myopathien und neuromuskulären Erkrankungen der Fall sein kann, so spricht dies bei Vorliegen noch anderer typischer Befunde wohl für ein polymyositisches Syndrom, schließt aber eine Myopathie nicht absolut aus. Nur die Gesamtheit

von klinischen, laborchemischen, elektromyographischen und muskelbioptischen Befunden erlaubt eine Abgrenzung einer Myopathie von einer Polymyositis (Adams et al., 1962; Eaton, 1954; Heathfield et al., 1960), insbesondere von einer chronisch idiopathischen Form, bei der charakteristische Begleitsymptome fehlen. Da die Polymyositis zumindest in ihren Anfangsstadien, jedoch keineswegs immer, einer Cortisontherapie zugänglich ist (Hausmanova-Petrusewicz, 1966; Rose et al., 1966; Pearson et al., 1974), ist auf diese Weise auch ein Beitrag zur Differenzierung möglich.

B. Abgrenzung der eigenen Fälle gegen neurogene und myogene Erkrankungen mit ähnlicher klinischer Symptomatik

Sowohl neurogene wie myogene Störungen können primär, d.h. ohne erkennbare Ursache oder aber, wie es meist der Fall ist, symptomatisch im Rahmen anderer Schädigungen einschließlich interner Leiden auftreten. Bei symptomatischen Formen ist die Frage nach Vor- bzw. Begleiterkrankungen, Traumen jeglicher Art inbegriffen, entscheidend.

Im vorliegenden Krankengut sind, außer drei Hepatitiden im 1. Fall, einem Schädelbruch, einer unklaren Hepatopathie und einer Spondylolisthesis im letzten Fall, keine Besonderheiten der genannten Art bekannt. - Lebererkrankungen verursachen, sofern sie keine definierten Stoffwechselerkrankungen, beispielsweise Glykogenosen darstellen, keine Muskelveränderungen. Ist die Ursache der Lebererkrankung ein Alkoholabusus, wie es im 6. Fall anzunehmen ist, so kann dieser akute, aber auch subakute und chronische Myopathien, sogar ohne begleitende Polyneuropathie verursachen (Ekbom et al., 1964; Perkoff et al., 1966; Müller et al., 1968). Allerdings werden hier vorwiegend die Schulter- und Beckengürtelmuskulatur befallen. Zudem scheint beim 6. Fall ein ursächlicher Zusammenhang des Alkoholismus mit dem Muskelleiden insofern unwahrscheinlich, als ganz sicher Erblichkeit vorliegt und alkoholische Myopathien ei-

nen langandauernden, schweren Alkoholmißbrauch voraussetzen (Müller et al., 1968), was für den vorliegenden Fall doch nicht ganz zutrifft.

Da in den Fällen 1 bis 5 keine mögliche Ursachen für Muskelveränderungen, seien es internistische Erkrankungen (endokrinologische, neoplastische, Infektions-, Kollagenkrankheiten, Sarkoidose etc.), Traumen oder mechanische Ursachen, gefunden werden können, und auch im letzten Fall nur ein Aspekt der Erkrankung durch eine Wirbelsäulen-Anomalie erklärt werden kann, muß man eigenständige Krankheiten annehmen. Neurologische Erkrankungen, bei denen Schwäche und Schwund der distalen Muskulatur lediglich ein Symptom unter anderen, wie Pyramidenzeichen, cerebelläre oder Hinterstrangsymptome, darstellt, scheiden differentialdiagnostisch aus, da derartige Erscheinungen bei den eigenen Fällen nicht auftreten. Demnach konzentrieren sich die differentialdiagnostischen Überlegungen auf die bereits im letzten Kapitel behandelten vier Erkrankungen:

1. Neurale (peroneale) Muskelatrophie
2. Spinale Muskelatrophie des Erwachsenen
3. Dystrophische Myotonie
4. Chronische Polymyositis mit distalem Beginn

Von Fall zu Fall soll nun versucht werden, das Vorliegen dieser Krankheiten zu widerlegen. Auf indirektem Wege wird hiermit nachgewiesen, daß bei den beschriebenen Patienten vorwiegend distal lokalisierte, myogene Erkrankungen vorliegen, die sich eindeutig von der dystrophischen Myotonie und von chronischen, distal beginnenden Polymyositiden unterscheiden.

Beim 1. Fall kann aufgrund der schon relativ weit fortgeschrittenen Muskelsymptome bei gleichzeitigem Fehlen von Faszikulationen und Sensibilitätsstörungen eine Muskel-

erkrankung vermutet werden. Die elektromyographischen Befunde mit durchschnittlich erheblich verkürzten Muskelaktionspotentialen, einem dichten Interferenzmuster bei maximaler Willkürinnervation und die normale sensible Nervenleitgeschwindigkeit bestätigen diese Annahme. Die normale sensible Nervenleitgeschwindigkeit erlaubt in den meisten Fällen eine frühe Abgrenzung distaler Myopathien von der neuralen Muskelatrophie, zumindest von der hypertrophischen Variante, was insofern wichtig ist, als letztere elektromyographisch und histologisch zuweilen vieldeutig erscheinen mag und die Sensibilität noch lange intakt sein kann. Die Muskelbiopsie mit dem Bild einer schweren Muskeldystrophie ohne Schädigung von Nervenfasern und Schwann-schen Zellen unterstützt die Diagnose einer Myopathie und schließt aufgrund der ausgeprägten myogenen Veränderungen neuronale Formen der neuralen Muskelatrophie aus: Das Muskelgewebe ist größtenteils durch Fett- und Bindegewebe ersetzt und zeigt in regelloser Anordnung einzelne hypertrophische bis zerfallene Muskelfasern mit vermehrten, zentral liegenden Kernen. - Gegen eine Dystrophia myotonica kann eingewendet werden, daß myotone Reaktionen sowohl klinisch als auch elektromyographisch fehlen, die Gesichts- und Halsmuskulatur, mit Ausnahme einer beidseitigen Ptosis, ausgespart blieben und endokrinologische und andere Störungen, die man im Rahmen dieser Erkrankung häufig beobachtet, nicht auftreten. - Eine Polymyositis ist bei der langen Dauer und der stetig zunehmenden Symptomatik wenig wahrscheinlich. Dessen ungeachtet, findet man weder entzündliche Infiltrate in der befallenen Muskulatur oder verdächtige Laborwerte noch Denervierungspotentiale im EMG, die auf eine Polymyositis hindeuteten. Den Befunden und den Ausführungen nach zu schließen, handelt es sich im vorliegenden Fall um eine Myopathie.

Beim 2. Fall würde der Erkrankungsbeginn in der Kindheit und der Befall der Befall der peronealen Muskulatur sehr gut zu einer neuralen Muskelatrophie passen, bei welcher sensible Ausfälle anfänglich in der Regel fehlen. Gegen eine neurale Muskelatrophie, zumindest gegen die in diesem Alter zu erwartende hypertrophische Variante, spricht die normale sensible Nervenleitgeschwindigkeit. Außerdem werden im EMG keinerlei Zeichen sichtbar, die für eine neurale Muskelatrophie typisch wären. Man beobachtet kleine, polyphasische, verkürzte Muskelaktionspotentiale, bei Maximalinnervation ein Übergangs- bis Interferenzmuster, aber keine Fibrillations- oder Faszikulationspotentiale. Die Muskelbiopsie zeigt nur leichte Veränderungen, die aber mit einer unregelmäßigen Verteilung normaler, unterschiedlich atrophischer und hypertrophischer Fasern und Splitting-Phänomene auf eine myopathische Erkrankung hindeutet. Weder von seiten der Elektromyographie, noch der Muskelbiopsie oder von seiten des Reflexverhaltens ergeben sich Hinweise für das Vorliegen einer neurogenen Erkrankung. - Eine Dystrophia myotonica kann wegen fehlender myotoner Reaktionen und Stigmata ausgeschlossen werden. - Genauso wenig gibt es irgendwelche für eine Polymyositis charakteristische Zeichen: Die Muskelveränderungen bleiben über Jahre auf eine Muskelgruppe beschränkt, die Muskelbiopsie weist keinerlei entzündliche Reaktionen auf, und das EMG läßt Zeichen einer Denervierung vermissen. Demnach liegt auch im 2. Fall eine distale Myopathie vor.

Die folgenden Fälle: Fall 3, 4 und 5 dürfen aufgrund ihres familiären Auftretens und des gleichen Verteilungsmusters befallener Muskeln als einheitliche Gruppe betrachtet werden. Die klinischen Symptome mit dem primären Befall der peronealen Muskulatur lassen, wie im vorhergehenden Fall, an eine neurale Muskelatrophie denken und zwar insbesondere an die neuronale Form, die gewöhnlich erst im Erwachsenenalter auftritt und noch normale Nervenleitgeschwindig-

keiten aufweist. (Eine peroneale Form einer spinalen Muskelatrophie, die fälschlicherweise im 3. Fall zunächst angenommen wurde, ist eigentlich nur aufgrund der Lokalisation möglich.) Sensibilitätsstörungen in Form von Pallhypästhesien an beiden Füßen und Unterschenkeln, ziehende Schmerzen (wie im 3. Fall) könnten ebenfalls zu einer neuralen Muskelatrophie passen. Im EMG jedoch findet man ganz typische Myopathiebefunde: mäßig bis hochpolyphasische, kleine, verkürzte Muskelaktionspotentiale und ein Übergangs- bis Interferenzmuster bei maximaler Innervation in den Fällen 3 und 5, im 4. Fall noch normale, aber zu einer Myopathie passende Werte. Die vorliegenden Muskelbiopsien der Fälle 3 und 5, in welchen leichte bzw. schwere dystrophische Veränderungen deutlich werden, bestätigen die Diagnose einer Myopathie: Man beobachtet eine ausgeprägte Varianz der Fasergrößen und -formen ohne Gruppierung, zentral liegende Kerne und Kerntrauben, zahlreiche Splitting-Phänomene, lymphozytäre Infiltrate und im 5. Fall sogar subsarkolemmal mottenfraßartig aufgelockerte Zonen mit Einlagerung granulären Materials. Neurogene Erkrankungen liegen hier also nicht vor. - Gegen eine dystrophische Myotonie spricht, außer dem Fehlen von myotonen Reaktionen im EMG, der späte Beginn bei der Mutter und dem älteren Sohn und der nur langsam fortschreitende Verlauf bei der Mutter. Auch können der bei ihr bestehende, beidseitige Exophthalmus bei nachgewiesener Euthyreose und das beim jüngeren Sohn beobachtete dysplastische Aussehen ohne weitere charakteristische Kennzeichen nicht als myotone Stigmata aufgefaßt werden. - Hiermit käme differentialdiagnostisch nur noch eine Polymyositis in Betracht. Die CK-Werte sind auf das 1,5- bzw. 6fache der Norm erhöht (Fall 3 bzw. 5), und in den befallenen Muskeln sind entzündliche Infiltrate nachweisbar. Trotzdem passen eine Reihe von Erscheinungen nicht zu einer Polymyositis: der auf ausgewählte Muskelgruppen beschränkte Prozeß, der Befall einer

ganzen Familie und die über Jahrzehnte langsam zunehmenden Muskelsymptome. Somit dürfte auch in diesen drei Fällen eine distale Myopathie vorliegen.

Der 6. Fall scheint insofern verwirrend, als die Befunde, die zu verschiedenen Zeitpunkten erhoben werden, widersprüchlich sind. Kurz zusammengefaßt findet man neben einer distal beginnenden Schwäche und Atrophie der Arm- und Beinmuskulatur, die langsam nach proximal fortschreitet, vom Kreuzbein ausgehende Kribbelgefühle und eine leichte Pallhypästhesie beider Füße und Unterschenkel bei zuerst eher neurogenen, später eindeutig myogenen Veränderungen im EMG und in der Muskelbiopsie. Zu Anfang der Erkrankung gilt aufgrund der Klinik und des EMG die Diagnose einer neuralen Muskelatrophie als gesichert. Der Beginn zwischen dem 20. und 30. Lebensjahr in der peronealen Muskulatur, wie auch die elektromyographischen Befunde mit einem rarefizierten Interferenzmuster und einer verlängerten mittleren Dauer der Muskelaktionspotentiale, allerdings ohne Spontanaktivitäten im Sinne einer Denervierung, scheinen in das Bild einer neurogenen Muskelatrophie zu passen. Auch die Muskelbiopsie nach 10jähriger Krankheitsdauer weist mit einer gewissen Gruppierung atrophischer Fasern in diese Richtung. Gleichzeitig findet man entzündliche Infiltrate mit Lympho- und Histiozyten, was eine Myositis nicht ganz ausschließt. Jedoch nach weiteren zwei bzw. sechs Jahren, insgesamt nach 12- bzw. 16jähriger Krankheitsdauer, entsprechen die histologischen und elektromyographischen Befunde denen einer Myopathie. Die Muskelbiopsie zeigt in einem größtenteils bindegewebig umgewandelten Muskelgewebe, neben noch gut erhaltenen Fasern, erheblich verschmälerte Fasern mit Kernvermehrung und zentralen Kernen ohne ausgesprochene Fasergruppierung. Das EMG ergibt bei fehlenden Spontanaktivitäten, niedrigen, hochpolyphasischen, kurzen Muskelaktionspotentialen, einer vorzeitigen Rekrutierung motorischer Einheiten und einem Über-

gangs- bis Interferenzmuster in maximaler Innervation den klassischen Befund einer Myopathie. Die Nervenleitgeschwindigkeit im Nervus suralis, einem Nerven, der in einem Gebiet stärkster Muskelveränderungen liegt, erweist sich noch nach 16jährigem Bestehen der Erkrankung als normal. Dies kommt höchstens beim neuronalen (spinalen) Typ der neuralen Muskelatrophie vor, wogegen aber der bei unserem Patienten beobachtete ausgeprägte Muskelschwund und die starke Beteiligung proximaler Muskulatur spricht.

Wie aber können die zu Anfang erhobenen neurogenen Befunde erklärt werden? Die bereits im Alter von 23 Jahren bekannte Spondylolisthesis hat wahrscheinlich (vorübergehend?) zu einer Druckschädigung der Spinalnerven im Rückenmarkskanal geführt. In Übereinstimmung hiermit stehen die in den frühen Stadien sowohl in der Elektromyographie als auch in der Muskelbiopsie erhobenen neurogenen Befunde, die später nicht mehr nachweisbar waren, sowie die geringe Pallhypästhesie. 16 Jahre nach Auftreten erster Symptome jedoch wird im Musculus tibialis anterior links, welcher anfänglich eher ein neurogenes Bild mit gering verlängerten Muskelaktionspotentialen und einem gelichteten Interferenzbild gebotenhat, ein typisches Myopathiebild (s.o.) abgeleitet.

Die durch die Spondylolisthesis verursachte Nervenschädigung, die zunächst das elektromyographische und histologische Bild bestimmt hat, trat danach im weiteren Verlauf der Muskelerkrankung mehr in den Hintergrund. Die sich teilweise widersprechenden Befunde sind somit Ausdruck zweier Krankheiten, nämlich einer Spondylolisthesis und einer primären Muskelerkrankung. - Käme eine Dystrophia myotonica noch in Frage? Diese scheidet aus, da auch elektromyographisch keine myotonen Reaktionen nachweisbar sind. Auch bleibt die Gesichts- und Kopfwendermuskulatur ausgespart, und myotone Begleitsymptome fehlen. - Liegt dann eine Polymyositis vor? Man findet CK-Erhöhungen auf das

8- bis 28fache der Norm, erhöhte Transaminasen, die allerdings auch mit der nicht näher definierten Hepatopathie zusammenhängen können, und entzündliche Infiltrate in der ersten, nicht jedoch in der zweiten und dritten Muskelbiopsie. Diese Befunde sprechen weder eindeutig für noch gegen eine Polymyositis. Was aber eine Polymyositis ausschließt, ist die sicher nachgewiesene Heredität und der über Jahrzehnte stetig progrediente Verlauf. Im vorliegenden Fall dürfte hiermit eine distal beginnende Myopathie nachgewiesen sein.

Zusammenfassend kann man feststellen: Bei allen Patienten sichern elektromyographische, muskelbioptische und laborchemische Befunde bei normalen, maximalen Nervenleitgeschwindigkeiten die Diagnose einer vorwiegend distal an den Extremitäten lokalisierten Myopathie, obwohl einzelne Symptome für sich genommen durchaus vieldeutig sind. Beispielsweise könnte man bei der ersten Patientin mit der beidseitigen Ptosis und den angedeutet schlaffen Gesichtszügen, wie auch beim fünften Patienten mit dem dysplastischen Aussehen an eine dystrophische Myotonie denken; bei den Fällen 5 und 6 wäre, aufgrund der Muskelbiopsie allein, eine Myositis zumindest nicht ganz auszuschließen, und beim letzten Patienten führt das erste EMG, welches Veränderungen einer gleichzeitig bestehenden zweiten Erkrankung sichtbar macht, bei wenig eindeutigen muskelbioptischen Befunden auf die falsche Fährte.

Bemerkenswert ist, daß bei fünf der sechs vorgestellten Patienten das klinische Bild einer distal beginnenden Muskelschwäche und -atrophie ohne begleitende Faszikulationen eine neurale Muskelatrophie nahelegte, und dies nicht zuletzt deshalb, weil distale Myopathien in unseren Breiten äußerst selten vorkommen.

C. Vergleich der eigenen Fälle untereinander

Alle vorgestellten Patienten entwickelten aus subjektiver Gesundheit, ohne erkennbare Ursache in unterschiedlichen Lebensabschnitten, zwischen dem Kindes- und mittleren Erwachsenenalter, Muskelschwäche im Bereich der unteren Extremitäten, die bei drei Fällen auf distale Bereiche der oberen Extremitäten, auf proximale Abschnitte der unteren Extremitäten, auf die Beckengürtelmuskulatur und, den klinischen und elektromyographischen Befunden nach zu schließen, auf die Herzmuskulatur überging.

Vergleicht man die dargestellten Krankheitsbilder, so fallen einerseits große Unterschiede innerhalb der Mitglieder der Familie S. auf, insbesondere was das Manifestationsalter und die Schwere der Erkrankung angeht; andererseits überrascht, trotz entscheidender Unterschiede, der ähnliche Verlauf bei den Fällen 1 und 6. Bei beiden beginnt der Krankheitsprozeß vor dem 30. Lebensjahr, schreitet relativ rasch fort, was zur Frühinvalidisierung mit 37 bzw. 38 Jahren führt, und befällt außer distalen auch proximale Extremitätenabschnitte, die Becken- und die Herzmuskulatur. Beim dritten Fall sind ähnliche Körperregionen, jedoch in geringerem Maße betroffen.

Wenig Gemeinsamkeiten sind bei den restlichen drei Patienten (Fall 2, 4 und 5) zu finden, bei welchen der Muskelprozeß auf die unteren Extremitäten beschränkt bleibt: Die Erkrankung beginnt mit 7, 20 bzw. 38 Jahren und verläuft unterschiedlich: Die zweite Patientin, welche nach 6jähriger Krankheitsdauer zwar deutliche Spitzfüße, aber nur geringe Veränderungen in der Muskelbiopsie aufweist, zeigt ein nur sehr langsames Fortschreiten ihrer Erkrankung. Der fünfte Fall hingegen, welcher acht Jahre nach Auftreten erster Symptome eine deutliche Muskelschwäche und in der Muskelbiopsie Zeichen eines schweren muskeldystrophischen Prozesses bietet, läßt eine relativ rasche Progredienz

seines Leidens erkennen. Beim vierten Patienten, bei welchem klinisch gerade erst eine diskrete Schwäche faßbar ist und das EMG noch normal ausfällt, sind noch keine Aussagen zum Verlauf möglich.

Tabelle 1: Charakteristika der eigenen Fälle (Abkürzungen siehe *)

Patient Geschlecht	Erbgang	Erkrankungs-alter / J	Krankheits-dauer / J	Manifestation	Verlauf	Muskelparese**) prox.	dist.	Weitere Befunde
1 I.B. w	sp(?)	vor 30	>10	F + Us → H + Ua → Os, + Bg	mäßig schnell mit 38 J. beendet	+	+++	Ptosis beidseits, im EKG erhebliche Erregungs-rückbildungsstörungen, belastungsabhängige Herzschmerzen.
2 R.K. w	sp	7	6	Us (li > re)	sehr langsam	–	++	–
3 F.S. w	a dom	42	18	F + Us → H + Ua → Bg (diskret)	langsam	(+)	++	Exophthalmus beidseits, Pallhypästhesie an beiden Füßen, im EKG Zeichen eines abgelaufenen Hinterwandinfarktes, Herzinsuffizienz.
4 W.S. m	a dom	38	0	Us (li > re)	langsam (?)	–	+	Bing-Horton-Neuralgie
5 K.S. m	a dom	20	8	Us → (Ua)	mäßig schnell	–	++	Dysplastische Erscheinung, kälteabhängige Verkrampfungen im Zehenbereich, belastungsabhängige Schmerzen in beiden Unterarmen.
6 O.D. m	a dom	23	16	Us ← Os ← Ua ← Oa → Bg (li > re)	mäßig schnell mit 37 J. beendet	++	+++	Spondylolisthesis L5/S1, Pallhypästhesie beider Unterschenkel, Herzinsuffizienz.

Abkürzungen zu Tabelle 1:

*) Bg : Beckengürtel
J : Jahre
Oa : Oberarme
Os : Oberschenkel
Ua : Unterarme
Us : Unterschenkel
a dom : autosomal dominant
dist : distal
fam : familiär
li : links
m : männlich
prox : proximal
re : rechts
sp : sporadisch
w : weiblich
li>re : lies: links stärker ausgeprägt als rechts

**) - : keine Muskelparese
(+) : diskrete Muskelparese
+ : leichte Muskelparese
++ : mittelschwere Muskelparese
+++ : schwere Muskelparese

D. Überblick über die Literatur

Kritische Anmerkungen zu Fällen distaler Myopathien

Vor Erscheinen der großen Studie aus Schweden von L. Welander (1951) gab es Publikationen über distale Myopathien. Ob hier tatsächlich distale Myopathien vorlagen, bleibt zweifelhaft, da für die Differentialdiagnose myogener und neurogener Erkrankungen entscheidende Untersuchungen wie Elektromyographien, Messungen der Nervenleitgeschwindigkeiten und Muskelbiopsien nicht durchgeführt wurden, die klinischen und autoptischen Befunde häufig wenig überzeugend erscheinen oder auf andere Erkrankungen hinweisen.

Beispielsweise berichten Milhorat et al. (1943) und Biemond (1955) in Autopsien ihrer Fälle von atrophisch bzw. pyknotisch veränderten Vorderhornganglienzellen, die diese nicht als Ausdruck eines neurogenen Leidens, sondern als sekundäre Veränderungen betrachten, deren Ursache die seit 24 bzw. 50 Jahre bestehende Muskelerkrankung darstellt.

Als distale Myopathien werden auch Fälle vorgestellt, welche typische Symptome anderer Krankheitsbilder bieten, wie dystrophischer Myotonien, facio-scapulo-humeraler Muskeldystrophien oder neurogener Erkrankungen vor allem neuraler Muskelatrophien.

So weisen die beiden Brüder von Ley et al. (1933) außer einer mit 38 Jahren auftretenden, zunehmenden Schwäche der Hände, später der Füße und einem myopathischen Bild in der Muskelbiopsie, myotone Stigmata mit Atropie und Parese der Gesichtsmuskulatur, Katarakt und Stirnglatze auf.

Von myotonen Reaktionen im Triceps ist auch bei den Patienten von Merklen et al. (1912) die Rede, und Moya (1960) berichtet in seinem ersten Fall von einer Beteiligung der Gesichts-, Schluck- und Nackenmuskulatur und einem myopathischen Bild in der Muskelbiopsie mit auffallend vielen

zentralen Kernen, was ebenfalls auf eine dystrophische Myotonie hinweist.

Fälle, die mit Beteiligung der Schulter- und oft der Gesichtsmuskulatur als distale Myopathien angesprochen werden, wie die Fälle von Linsmayer (1895), Spiller (1913), del Garlo Giannini (1957) und Thiébaut et al. (1963) wären eigentlich der facio-scapulo-humeralen Muskeldystrophie bzw. deren scapulo-peronealer Variante zuzuordnen. Der facio-scapulo-peronealen Muskeldystrophie wäre auch der Fall eines jungen Mannes von Hallen (1966) zuzurechnen, bei welchem Muskeln sowohl von Händen, Unterarmen, Beckengürtel, Unter- und Oberschenkeln als auch der Brust und des Gesichtes betroffen waren.

Befunde, die für neurogene Erkrankungen, vor allem für neurale Muskelatrophien sprechen, findet man bei Campbell (1906), Batten (1910 a + b) und bei Rimbaud et al. (1921). Hervorzuheben wäre bei der Patientin von Campbell (1906), die mit 8 Jahren erkrankteund einen Befall aller vier Extremitäten aufwies, das gelegentliche Auftreten von Faszikulationen. Bei den Fällen von Batten (1910 a + b), welche erste Symptome ebenfalls im Kindesalter, aber vor allem in den unteren Extremitäten entwickelten, fallen erloschene Muskeleigenreflexe im Bereich der Beine und eine ausgeprägte Muskelatrophie distal von Ellenbogen und Knien auf. Bei den drei Brüdern von Rimbaud et al. (1921) schließlich sind die schon früh ausgeprägten Fußdeformitäten bemerkenswert, was bei neuralen Muskelatrophien häufig anzutreffen ist.

Darüber hinaus gibt es noch weitere Fälle, die unklar erscheinen oder nicht ohne weiteres einer Krankheit zugeordnet werden können.

So berichten Déjerine et al. (1904) von einer Frau mit Atrophie und Parese der Hand-, Arm- und Schultergürtelmuskulatur sowie sichtbaren Faszikulationen, die später

in der Autopsie keine Auffälligkeiten im Bereich des zentralen oder peripheren Nervensystems bot, jedoch schwerste Veränderungen der Blutgefäße, was eher für eine Polymyositis oder Kollagenkrankheit spricht, wenngleich eine facioscapulo-humerale Muskeldystrophie nicht ausgeschlossen werden kann.

Spiller (1907) beschreibt einen Patienten mit ausgeprägter distal betonter Muskelatrophie und -parese, Kontrakturen, periodischen Lähmungen, vermutlich hypokaliämischen Lähmungen und vorübergehender Diplopie, welcher in der Autopsie keine Veränderungen an Nervenaufzweigungen und Rückenmark aufwies, insgesamt Symptome, die im Rahmen eines Conn-Syndroms auftreten können. Collin et al. (1912) schildern einen Fall, der mit 27 Jahren erkrankte und nach 10jähriger Krankheitsdauer Atrophie und Parese distaler Extensoren aller vier Gliedmaßen, einschließlich der Flexoren und kleinen Muskeln der rechten Hand sowie der Deltoidei und Tricipites bei congenitalem Fehlen der Sternocleidomastoidei aufwies. Hier könnte es sich um die Kombination zweier seltener Erkrankungen, einer distalen Myopathie mit einer Muskelagenesie handeln.

Bei den Einzelfällen von Cockayne (1913) und Spiller (1913) können distale Myopathien vorliegen, bei fehlenden muskelbioptischen und elektromyographischen Untersuchungen jedoch nicht bewiesen werden. Beidesmal handelt es sich um Jungen mit Unterschenkelatrophie und -parese, die mit drei Jahren auftrat und beim Fall von Cockayne (1913) auf die Glutaei, bei dem von Spiller (1913) auf die Hände überging, was häufig bei neuralen Muskelatrophien beobachtet wird.

Dystrophische Myotonien oder Polymyositiden können bei den fünf Einzelfällen von Naville et al. (1923) mit einem Befall der Sternocleidomastoidei, der Trapezii, der mimischen und proximalen Muskulatur, der Muskeln des Stammes und Schluckbeschwerden nicht ausgeschlossen werden, da

keine elektromyographischen und muskelbioptischen Befunde vorliegen.

Bei dem 27jährigen Mann von Van Bogaert (1926) ist differentialdiagnostisch an Ähnliches zu denken: Nach vorangegangener Enteritis entwickelte sich eine zunehmende Zerstörung der Muskeln vor allem distaler Gliedmaßenabschnitte, später auch der Gesichtsmuskulatur. Hier wie bei den Fällen von Naville (1923) könnte es sich auch um die Kombination einer distalen, atrophisierenden Myopathie mit einer oculo-facio-pharyngealen oder cervicalen Myopathie, wie Erbslöh (1974) sie nennt, handeln. Dieser stellte eine Patientin vor, die im Alter von 21 Jahren eine Myopathie entwickelte, die zuerst die Gesichts-, Sprech- und Schluckmuskeln, später die Hand- und Fußmuskulatur befiel. Erbslöh verweist auf 10 autosomal dominante Fälle einer von Schotland et al. (1964) beschriebenen Familie, die eine ähnliche Symptomatik boten. Bemerkenswert ist, daß bei den Fällen von Schotland et al. (1964) zuerst Ptosis, Dysphagie, Ophthalmoplegie oder eine Facies myopathica auftraten und erst später distale Gliedmaßenmuskeln befallen wurden. Die Publikation von Milhorat et al. (1943) läßt viele Fragen offen. 6 von 12 erkrankten Mitgliedern einer Familie in den USA wurden genauer beschrieben: Sie erkrankten zwischen dem 28. und 43. Lebensjahr und zeigten im Bereich der Unterschenkel, später des Schultergrütels, der Hände und vor allem auch der proximalen Muskulatur eine ausgeprägte Schwäche. Muskelbiopsien und Elektromyographien wurden nicht durchgeführt, lediglich zwei Autopsien. Eine autoptische Untersuchung des zentralen und peripheren Nervensystems wurde nur bei einem der beiden Fälle vorgenommen und ergab in allen Bereichen des Rückenmarks atrophisch und pyknotisch veränderte Vorderhornganglienzellen, aber keine degenerativen Veränderungen des Nervus femoralis. Zu Lebzeiten fand man bei der hier beschriebenen Frau fehlende Achilles- und Patellarsehnenreflexe, trophische

Störungen der Haut an Händen und Füßen sowie ein mäßig herabgesetztes Vibrationsempfinden, was auch zum Bild einer neuralen Muskelatrophie passen würde.

Nach diesen Ausführungen fragt man sich, ob es überhaupt Myopathien gibt, die distal von Ellenbogen und Knien beginnen. Vor der Untersuchung von Frau L. Welander (1951) wurde dies immer wieder bezweifelt, da die Befunde nicht klar und vollständig genug waren, die Existenz distaler Myopathien zu beweisen. Erst die eindeutig myopathischen Befunde in der Elektromyographie, Muskelbiopsie und Autopsie der Patienten von Welander (1951) konnten letzte Zweifel beseitigen. Eine weitere Frage ist, ob distale Myopathien nur in Schweden auftreten. 1955 stellt Biemond ähnliche Fälle aus Holland vor, die sich aber in einigen wesentlichen Punkten von den schwedischen unterscheiden. Beide Arbeiten beschreiben klar umrissene Krankheitsbilder, die im folgenden beschrieben werden.

Welander-Fälle

Frau Welander stellt 1951 unter dem Namen Myopathia distalis tarda hereditaria eine Muskelerkrankung vor, die sich distal von Ellenbogen und Knien manifestiert. An 249 Patienten, die 72 Stammbäumen angehören und alle aus Schweden stammen, beschreibt sie die besonderen Merkmale dieser Erkrankung:

- Die Myopathia distalis tarda hereditaria beginnt in der Regel zwischen dem 40. und 60. Lebensjahr (Erkrankungsbeginn 20 - 82 Jahre). Nur wenige erkranken vor dem 40. Lebensjahr: Genau drei Patienten gaben an, erste Symptome bereits im 3. Lebensjahrzehnt mit 20, 27 bzw. 29 Jahren bemerkt zu haben, was allerdings von der Autorin selbst bezweifelt wird.
- In 89 % der Fälle werden zuerst die kleinen Handmuskeln und die Extensoren der Finger, oft einseitig, befallen. Ungeschicklichkeit bei feinen manuellen Bewegungen, oder

aber kalte Hände können erste Anzeichen sein. Später kann häufig ein Finger, vorzugsweise der Zeigefinger oder der Daumen der linken Hand nicht mehr richtig ausgestreckt werden.
- Anschließend werden die Zehenstrecker, die kleinen Fußmuskeln, die langen Strecker der Unterarme und Unterschenkel befallen. Die oberen Extremitäten sind in der Regel schwerer betroffen.
- Charakteristischerweise bleiben nach jahrzehntelangem Bestehen der Erkrankung (Krankheitsdauer 20 - 40 Jahre) die distalen langen Beuger, die Muskeln proximal von Ellenbogen und Knien sowie von Rumpf, Hals, Gesicht, Zunge und Schlund ausgespart.

Bei der atypischen, wahrscheinlich homozygoten Form (19 der 249 Fälle der Publikation aus dem Jahre 1951, 2 weitere aus einer 2. Publikation von 1957), die meist im Bereich der Füße beginnt und dort gewöhnlich ausgeprägter ist, werden die langen Flexoren und die proximalen Gliedermuskeln meist innerhalb von 5 - 10 Jahren mitbetroffen.
- Die Erkrankung verläuft langsam progredient und ist insofern gutartig, als es in typischen Fällen weder zu einer vollständigen Bewegungsunfähigkeit der betroffenen Gliedmaßen kommt, noch die Lebenserwartung verkürzt ist.
- Sie tritt familiär auf (94 % der Fälle konnten ähnliche Fälle in der Familie angeben) und zeigt einen autosomal dominanten Erbgang.
- Sensibilitätsstörungen, Fibrillationen oder Faszikulationen, myotone oder Schmerz-Symptome gehören nicht zum Krankheitsbild. Vasomotorische Störungen sind nicht ungewöhnlich. Die Muskeleigenreflexe bleiben lange erhalten und sind lediglich in der Hälfte der fortgeschrittenen Fälle (mit einer 25- bis 44jährigen Krankheitsdauer) abgeschwächt oder fehlen.
- Die myogene Natur*) des Leidens wird durch zahlrei-

*) Elektrophysiologische und elektronenmikroskopische Be-

che Elektromyographien, Muskelbiopsien erkrankter Muskeln sowie durch den autoptischen Nachweis normaler nervöser Strukturen belegt. Das EMG zeigt Muskelaktionspotentiale von kurzer Dauer und kleiner Amplitude mit erhöhter Polyphasierate. In der Muskelbiopsie findet man eine ausgeprägte Variation der Fasergrößen und -formen in regelloser Anordnung, eine Zunahme von Fasern mit zentralen Kernen und Bindegewebspoliferation.

Biemond-Fälle

Biemond beschreibt 1955 unter dem Titel Myopathia distalis juvenilis hereditaria eine autosomal dominante Erkrankung, die Muskelschwäche und -atrophie distal von Ellenbogen und Knien hervorruft und im Kindes- und Jugendlichenalter auftritt. Er berichtet von einer Familie aus Nord-Holland, in welcher 19 Erkrankungsfälle über 5 Generationen verteilt auftraten, von denen er 9 ausführlich untersuchte und bis zu 12 Jahre beobachtete. Alle bieten dasselbe stereotype Krankheitsbild, welches abweichend von der Welanderschen Muskelerkrankung folgende Besonderheiten aufweist:

- Die Myopathia distalis juvenilis hereditaria beginnt zwischen dem 5. und 15. Lebensjahr (in einem Fall erst mit ca 30 Jahren).
- Sie befällt Hände und Füße gleichzeitig, symmetrisch und in demselben Maße.
- Flexoren und Extensoren werden gleich stark befallen.
- Die Krankheit schreitet langsam bis zum 40. oder 50. Lebensjahr fort, bleibt danach stationär und befällt ausschließlich Muskeln distal von Ellenbogen und Knien.
- Sensibilitätsstörungen oder Schmerzen treten nicht auf. Fibrillationen oder Faszikulationen werden mit Ausnahme

---

funde sprechen für eine Beteiligung der Nervenendigungen und motorischen Endplatten am Krankheitsprozeß (Stålberg et al. 1969; Engel et al. 1974).

eines Falles, bei dem spontane Kontraktionen in Oberarmen und Oberschenkeln erwähnt werden, nicht beobachtet. Die Reflexe sind bis auf die Achillessehnenreflexe, die bei allen untersuchten Kranken fehlen, seitengleich auslösbar. Die elektrische Erregbarkeit ist teilweise stark herabgesetzt, und die elektromyographische Untersuchung in nur einem Fall ergibt bei fehlenden Fibrillationspotentialen eine verminderte Potentialdauer.

- Die Befunde einer Autopsie - leider liegt nur eine einzige vor - geben Anlaß zu Zweifel an der myogenen Genese der Erkrankung: In distalen Bereichen der Nervi ischiadici stellt man eine Zunahme des Bindegewebes im Sinne einer perineuralen Fibrosis mit stellenweise sehr leichten Degenerationserscheinungen des nervösen Parenchyms fest. Der Plexus brachialis sowie Rückenmarksquerschnitte des Hals-, Brust- und Lendenmarks ergeben lichtmikroskopisch keine Abweichungen von der Norm. Hingegen findet man in weniger degenerierten Muskeln eine mehr oder weniger deutliche Gruppierung atrophischer Fasern, was an die inselartige Verteilung bei neurogener Atrophie erinnert. Biemond deutet diese Erscheinungen als sekundäre retrograde Degeneration der Nervenfaserendigungen, trotz des Eingeständnisses, daß derartige Veränderungen bei Myopathien bisher nicht beobachtet wurden. Allerdings bestand die Erkrankung in gerade diesem Fall schon mindestens 50 Jahre.

Diese Befunde, wie auch das Fehlen der Achillessehnenreflexe bei allen Patienten und die Tatsache, daß in einem Fall Hohlfüße, in einem weiteren spontane Kontraktionen aufgetreten sind, können als Hinweise auf das mögliche Vorliegen einer neuralen Muskelatrophie gewertet werden. Der Erkrankungsbeginn im Kindes- und Jugendlichenalter, der autosomal dominante Erbgang sowie der langsam progrediente Verlauf mit Stillstand nach dem 50. Lebensjahr (auch Buchthal et al. 1977 beobachteten bei neuronalen For-

men der neuralen Muskelatrophie zumindest kein merkliches Fortschreiten der Erkrankung) sprechen nicht gegen diese Vermutung. Eine eindeutige Entscheidung darüber, ob es sich bei den Biemondschen Fällen um Myopathien oder aber möglicherweise um neurale Muskelatrophien handelt, kann aus Mangel an Beweisen - in nur einem Fall liegt eine Autopsie, in einem weiteren eine elektromyographische Untersuchung vor - nicht getroffen werden. Deshalb wird bei den folgenden Ausführungen auf eine weitere Berücksichtigung der Biemondschen Fälle verzichtet.

Zusammenfassende Bemerkungen zum Begriff distaler Myopathien

Lokalisation: Bei strengen Maßstäben entsprechen nur drei der hier beschriebenen Patienten den distalen Myopathien, welche wie die typischen Fälle der schwedischen Studie von Welander (1951) ausschließlich einen Befall der Muskeln distal von Ellenbogen und Knien aufweisen. Doch selbst 35 der 249 Kranken dieses Untersuchungsgutes zeigen eine Beteiligung proximaler Muskulatur. Darüber hinaus werden bei einer Reihe von Kranken, die unter der Diagnose „distale Myopathie" vorgestellt werden, nach einem unterschiedlich langen Verlauf proximale Gliedmaßenabschnitte, die Becken- seltener die Schultergürtelmuskulatur in den Krankheitsprozeß einbezogen. Um nur einige Beispiele aus neuerer Zeit zu nennen, findet man bei einem der 3 Fälle von Miller et al. (1979) nach 8jähriger Krankheitsdauer eine geringe Schwäche des Iliopsoas; bei 2 der 3 Fälle der englisch-französischen Familie, die Markesbery et al. (1974) genauer beschrieben, ist die proximale Muskulatur, vor allem des Beckengürtels, bei einem Patienten sogar die des Stammes nach einem ca 15jährigen Verlauf betroffen; beide sporadischen Fälle von Markesbery et al. (1977) bieten nach einem weniger als 8jährigen Bestehen ihrer Erkrankung eine Atropie distaler Teile des Quadriceps, einer

auch des Iliopsoas und des linken Biceps; 2 der 6 Mitglieder der englischen Familie von Sumner et al. (1971) zeigen ungefähr 40 Jahre nach Auftreten erster Symptome eine leichte Schwäche der Hüftbeuger und -strecker, des Triceps brachii und die beiden Patienten von Walton et al. (1954) weisen nach weniger als 10jähriger Krankheitsdauer einen ausgeprägten Befall beider Gliedergürtel auf.

Umgekehrt sind auch Fälle bekannt, die nach einer anfänglichen Schwäche im Bereich der Gliedergürtel distale Muskeln befallen (Merklen et al. 1912; 2 der Fälle von Naville et al. 1923; Barnes 1932), die aber ihrer Ausbreitung wegen eindeutig von den distalen Myopathien abzugrenzen wären. Ähnliches gilt für das Scapulo-peroneale Syndrom, das bei zahlreichen neuromuskulären Erkrankungen unterschiedlicher, teils nicht endgültig geklärter Genese auftritt. Nachgewiesen wurde es beispielsweise als Variante der facio-scapulo-humeralen und der oculären Muskeldystrophie sowie der dystrophischen Myotonie:(Ricker et al. 1968). Weiter fand man es im Rahmen von spinalen Muskelatrophien (Kaeser 1964) und von Polymyositiden (Bates et al. 1973). In neuerer Zeit beobachtete man das scapuloperoneale Syndrom auch isoliert als Form einer primären Myopathie (Seitz 1957; Hausmanowa-Petrusewicz et al. 1962; Ricker et al. 1968).

Kehren wir zur Lokalisation der Muskelsymptome bei den eigenen Patienten zurück, so können bei allen Kranken Muskelgruppen angegeben werden, die befallen sind und andere, die normal erscheinen: Der Schultergürtel ist in den Fällen 1 bis 5 ausgespart, bei den Fällen 2 bis 5 liegt der Schwerpunkt der Muskelveränderungen - im 2. und 4. Fall sogar ausschließlich - auf der vom Nervus peroneus versorgten Muskulatur, und im 6. Fall bleiben bei sonst weit fortgeschrittener Muskelschwäche Hände und Füße weitgehend verschont. Eine charakteristische Verteilung befallener

Muskulatur findet man sowohl bei den Welander-Fällen als auch bei vielen anderen. Darunter treten jene besonders hervor, die mit einer Fußheberschwäche, die meist seit Geburt besteht oder im 2. Lebensjahr in Erscheinung tritt, einen typischen Spitzfuß aufweisen. Hier handelt es sich um die drei Mitglieder einer amerikanischen Familie von Magee et al. (1965), um 3 Fälle einer holländischen Familie von van der Does de Willebois et al. (1968), um die 3 Patienten einer französischen Familie von Lapresle et al. (1972) und schließlich um den sporadischen Fall aus der BRD von Heyck et al. (1968). Bei den Patienten von Magee et al. (1965) und Heyck et al. (1968) werden darüber hinaus noch weitere Muskelgruppen wie die Fingerstrecker befallen. Im Extremfall kann sogar nur ein Muskel bzw. ein Teil desselben betroffen sein, wie die Fälle der drei Brüder von Huhn (1966) beweisen, bei denen nur der mediale Kopf des Wadenmuskels eine Atrophie und Schwäche aufweist. Mit Ausnahme der Patientin von Heyck et al. (1968)besteht bei allen hier Genannten Erblichkeit, was den Schluß nahelegt, daß die topische Verteilung des Krankheitsprozesses genetisch fixiert sein muß. Die eigenen 3 Fälle der Familie S. bestätigen diese Vermutung und heben sie als Charakteristikum hervor, insofern als die Erkrankung bei den verschiedenen Mitgliedern außer dem auf die peroneale Muskulatur konzentrierten myatrophischen Prozeß wenig Gemeinsamkeiten erkennen läßt.

Bei 4 der 6 eigenen Patienten beobachtet man einen stärkeren Befall der linksseitigen Gliedmaßenmuskeln. Dieser Tatsache wäre wenig Bedeutung beizumessen, wenn nicht Welander (1951) von Ähnlichem berichtete. Sie stellte fest, daß die Erkrankung, insbesondere dann, wenn sie im Bereich der*Extremitäten beginnt, sich meist zunächst nur einseitig, vorwiegend linksseitig, bemerkbar macht und bei weiterem Fortschreiten auf die gegenseitige Gliedmaße hier auch ausgeprägter bleibt. Ob dies damit zusammenhängt, daß

*) oberen

beim Rechtshänder muskuläre Ausfälle am rechten Arm besser ausgeglichen werden können als am linken (das Umgekehrte würde für den Linkshänder gelten), oder ob es hierfür andere Ursachen gibt, muß offenbleiben.

Die topische Verteilung erkrankter Muskeln der eigenen Patienten läßt Parallelen zu anderen Fällen distaler Myopathien erkennen:

- Der myatrophische Prozeß bleibt nur bei einem Teil der Fälle auf distale Extremitätenabschnitte begrenzt, bei den übrigen schreitet er nach proximal fort und bezieht die Beckengürtel- seltener die Schultergürtelmuskulatur ein.
- Bei erblichen Formen ist das Verteilungsmuster befallener Muskeln genetisch fixiert.
- Die Muskelerkrankung beginnt häufig nur auf einer Seite, meist der linken und bleibt dort zeitlebens ausgeprägter.

Beginn und Verlauf - Geschlechtsunterschiede: Das Manifestationsalter distaler Myopathien, welches zwischen der Geburt und dem 82. Lebensjahr liegt, weist die höchstmögliche Streubreite auf, was auf eine uneinheitliche Krankheitsgruppe schließen läßt. Im eigenen Krankengut findet man innerhalb ein und derselben Familie (Familie S.) unterschiedliche Erkrankungsalter. Bemerkenswert ist, daß das Muskelleiden bei dem Familienmitglied am schwersten verläuft, welches am frühesten erkrankt.

Ähnliches findet man bei der Familie von Sumner et al. (1971). Ein frühes Auftreten verbunden mit einem schnellen Fortschreiten und einem ausgedehnten Befall der Muskulatur beobachtet man sowohl im Untersuchungsgut von Sumner et al. (1971) wie auch im Falle der Familie S. bei den männlichen Mitgliedern. Während die beiden Brüder der Sumner Familie schon mit 15 bzw. 22 Jahren erkrankten und ei-

ne Muskelschwäche und -atrophie in den Händen, später in den Füßen, Unterschenkeln, im Triceps brachii und in geringem Maße in den Hüftbeugern und -streckern entwickelten, boten die drei Schwestern derselben Familie mit einem Erkrankungsbeginn zwischen dem 35. und 50. Lebensjahr und einem Befall vor allem der Extensoren von Händen und Unterarmen - eine der Schwestern wies auch Muskelschwäche im Bereich der Füße und Unterschenkel auf - ein Bild wie es von den typischen Welander-Fällen bekannt ist. Im schwedischen Krankengut von Welander (1951) erkranken Männer 1,5mal häufiger, aber nicht schwerer oder signifikant früher als Frauen. Eine geschlechtsspezifische Manifestation distaler Myopathien scheint bei den Sumner-Fällen und bei der hier vorgestellten Familie S. vorzuliegen. Letztere weist somit Gemeinsamkeiten sowohl mit den von Sumner (1971) beschriebenen Patienten, als auch mit jenen Fällen auf, die abweichend von diesen in den unteren Extremitäten beginnen und eher den atypischen Welander-Fällen gleichen.

E. Versuch einer Klassifizierung distaler Myopathien

Nur jene Fälle distaler Myopathien können für eine Unterteilung verschiedener Formen herangezogen werden, die als solche eindeutig belegt sind. Hierbei beziehe ich mich auf die Arbeit von Kratz (1979), welcher die Diagnose distaler Myopathien nur dann als gesichert betrachtet, wenn folgende Kriterien erfüllt sind:

Klinische Befunde: (1) Beginn der Muskelschwäche und -atrophie in Händen und Füßen, was auszudehnen wäre auf Unterarme und Unterschenkel, mit langsamem Übergreifen auf weiter proximal gelegene Muskeln;

(2) kein Befall der Stamm- und Nackenmuskulatur sowie der Muskeln, die

von den Hirnnerven innerviert werden;

(3) keine Sensibilitätsstörungen;

(4) keine gesteigerten Reflexe und keine Pyramiden-Zeichen;

Laborbefunde:

(5) keine Veränderungen der Nervenleitgeschwindigkeiten;

(6) keine Myotonie-Zeichen im EMG, jedoch bizarre, hochfrequente Entladungen sind erlaubt;

(7) keine Zeichen der Denervierung in der Muskelbiopsie wie Gruppierung von Fasern verschiedener Typen oder Atrophiegrade;

(8) keine Liquorveränderungen.

Legt man diese Bedingungen zugrunde, so kann nur bei einer geringen Anzahl von Fällen die Diagnose als sicher oder wahrscheinlich gelten. Hierbei handelt es sich um isolierte Einzelfälle oder aber um mehrere Fälle einer Familie, die untereinander wenig Gemeinsamkeiten erkennen lassen. Trotzdem sollte eine grobe Unterteilung versucht werden, in der die Biemondschen Fälle nicht berücksichtigt werden.

Neben Verteilungstypen, die sich ausgehend von einem oder mehreren Muskeln kontinuierlich weiter ausdehnen, finden sich andere, die während des gesamten Verlaufs auf eng umschriebene Muskelgruppen beschränkt bleiben. Die Formen, welche sich kontinuierlich ausbreiten, fasse ich zum Typ I zusammen: Sie manifestieren sich im Erwachsenen- oder Jugendlichenalter, verlaufen im Rahmen dessen, was von den Welander-Fällen bekannt ist, und schreiten zeitlebens fort. Jene, welche ich dem Typ II*) zuordne, befallen nur ganz

*) Dieser Typ weist gewisse Ähnlichkeiten mit der benignen, erblichen (autosomal dominanten) Myopathie dreier holländischer Sippen von Bethlem et al. (1976) und einer polnischen Familie von Arts et al. (1978) auf, die sich im

begrenzte Muskelgruppen, machen sich häufig in einer Schwäche der Unterschenkelmuskulatur mit Pseudohypertrophie und Ausbildung von Spitzfüßen bemerkbar, bestehen gewöhnlich seit Geburt oder treten im Kindesalter auf, verlaufen milde und kommen meist im Erwachsenenalter zum Stillstand.

Zum Typ I dieses Einteilungsschemas wären die Patienten von Welander (1951, 1957) und die eigenen mit Ausnahme des 2. Falles, der dem Typ II zuzuordnen wäre, zu zählen. Innerhalb des Typs I, der Fälle umfaßt, die sowohl im Bereich der oberen als auch der unteren Extremitäten beginnen, fällt auf, daß letztere schneller fortschreiten und häufiger auf proximale Muskeln übergehen. Ähnliches konnte L. Welander (1951) bei ihren Patienten feststellen: Der Befall proximaler Muskulatur war weniger von der Krankheitsdauer als vielmehr vom Ausbreitungsmodus abhängig. Zeigten sich erste Symptome statt im Bereich von Händen und Unterarmen in Füßen und Unterschenkeln, so waren häufiger, d.h. bei 58,8 % der Fälle statt nur 3,3 %, proximale Muskeln, vor allem die Oberschenkelmuskulatur in Mitleidenschaft gezogen und der Verlauf war schwerer. Für die eigenen Fälle 1, 3 und 6 würde diese Beobachtung zutreffen, auch wenn sie das charakteristische Verteilungsmuster befallener Muskulatur der Welander-Fälle vermissen lassen. Aufgrund der unterschiedlichen Prognose erscheint es deshalb sinnvoll, den Typ I weiter in I_s (s: superior) und I_i (i: inferior) zu unterteilen: Typ I_s mit Beginn im Bereich der oberen Extremitäten weist gewöhnlich eine günstigere Prognose bezüglich Ausdehnung und Schwere des myatrophischen Prozesses auf als Typ I_i, der zuerst die unteren Extremitäten befällt. Tabelle 2 grenzt die Typen I und II ab, Tabelle 3 gibt Beispiele für die hier vorgeschlagene Klassifizierung.

---

frühen Kindesalter in einer leichten, proximal stärker als distal ausgeprägten Schwäche und Atrophie der Muskulatur bemerkbar macht, nicht oder nur sehr langsam fortschreitet und oft von Kontrakturen im Knöchel-, Ellenbogen- und Interphalangealbereich begleitet wird.

	Typ I	Typ II
Erbgang	autosomal dominant oder sporadisch	
Erkrankungsalter/ Jahre	Erwachsenenalter	meist kongenital od im Kindesalter
Manifestation	I_s: H+Ua → F+Us I_i: F+Us → H+Ua+ prox. Musk.	(F)+Us → (H+Ua)
Verlauf	I_s: langsam progredient I_i: relativ rasch progredient	extrem langsam progredient

Tabelle 2 Klassifizierung distaler Myopathien (Abkürzungen siehe Tabelle 1 oder 3)

Dieser Einteilungsversuch erlaubt nur sehr begrenzte Aussagen, die an neu hinzukommenden Fällen überprüft werden müssen.

Weitere prognostische Hinweise: Einige erbliche Fälle des Typ I wie die Familie von Sumner und die eigenen Fälle 3, 4 und 5, nicht aber die Welander-Fälle zeigen, daß das genaue Erkrankungsalter prognostisch bedeutsam ist, insofern als jene Mitglieder einer Familie, deren Erkrankung früher auftritt als aufgrund der Familienanamnese zu erwarten wäre, schwerer betroffen sind als andere. Die beobachteten

Fälle von Sumner und der eigenen Familie S. deuten darauf hin, daß beim männlichen Geschlecht mit der früher auftretenden, schwereren Variante ein und derselben erblichen Muskelerkrankung zu rechnenist. Abgesehen davon sind die männlichen Patienten gegenüber den weiblichen bei allen Formen distaler Myopathien, vor allem in der Gruppe I_i häufiger vertreten; bei den Welander-Fällen mit einem Verhältnis von 1,5 : 1, bei den übrigen von 41 : 14*) bzw. zählt man die eigenen Fälle hinzu, von 44 : 17.

Unterschiede in der Manifestation distaler Myopathien beim männlichen und weiblichen Geschlecht können nicht übersehen werden. Zum gegenwärtigen Zeitpunkt ist es aber unmöglich, die Bedeutung des Geschlechts auf die Ausprägung verschiedener Formen distaler Myopathien genauer zu bestimmen. Bei gesicherten oder wahrscheinlichen Fällen sind männliche Patienten mit einem Verhältnis von 1,5-3 : 1 in der Überzahl und erkranken oft früher und schwerer als weibliche.

*) s. Tabelle 3

Tabelle 3*)a. Distale Myopathien Typ I_s (Abkürzungen siehe **))

Autor(en)	Patientenzahl und Geschlecht***)	Herkunft	Erbgang	Erkrankungsalter / J	Geschlecht	Manifestation	Krankheitsdauer / J.	EMG	NLG	Muskelbiopsie	Besonderheiten
Welander 1951	249 : 149m, 100w	Schweden	a dom	20-82	149m 100w	meist H→Ua→F+Us	0-44	M	Ø	M	Geschlechtsunterschiede minimal
1957	7 : 4m, 3w	"	"	"	4m, 3w						
Dahlgaard 1960	1 w	Dänemark	sp	60	w	H(re→li)→F	12	normale Amplitude	Ø	M	
Barrows et al. 1962	1 m	USA/Cal. schwed. Abst.	fam	59	m	H→F	8	M	Ø	M	
Huhn 1963	2 : 1m, 1w	BRD	sp	40	m	H (re→li)	11	M	Ø	E	
		"	sp	19	w	H (re)→Ua	7	kurze Dauer	Ø	M	
Mamoli et al. 1969	1 m	Italien	sp	24	m	H (re)→A	4	M	N	M	
Sumner et al. 1979	6 : 3m, 3w	England	a dom	15	m	H+Ua→F+Us→Trizeps brachii (mäßig), Hüftbeuger u-strecker (leicht)	47	M	N	M	deutliche Geschlechtsunterschiede, jedoch sonst Verlauf wie bei Welander-Fällen
				22	m	H+Ua→F+Us→Hüftbeuger u-strecker (leicht)	34	Ø	Ø	Ø	
				50	w	H+Ua	10	Ø	Ø	Ø	
				45	w	H+Ua	8	Ø	Ø	Ø	
				35	w	H+Ua→F+Us	23	Ø	Ø	Ø	

Tabelle 3b. Distale Myopathien Typ I_i

Autor(en)	Patientenzahl und Geschlecht	Herkunft	Erbgang	Erkrankungs-alter/J.	Geschlecht	Manifestation	Krankheits-dauer/J.	EMG	NLG	Muskelbiopsie	Besonderheiten
Murone et al. 1963	1 m	Japan	sp	20	m	F. → H. → Us. + Os.	5	M	ø	M	
Cabella et al. 1970	1 m	Italien	sp	29	m	F.re. → H. → Us + Os.	31	M	ø	E	
Markesbery 1974 et al.	7:6m,1w	USA/Ky. engl.-franz. Abst.	a dom	51	m	F. + Us. → H_1 → Gg.	25	M	N	M	Kardiomyopathie (autoptisch gesichert)
			a dom	50	m	F. + Us. → H → Os + A.	18	M	N	E	
		"	a dom	~40	m	F. → Us.	6	M	N	M	Myocardinfarkt mit 43 J.
Markesbery 1977 et al.	2 m	USA/Ky.	sp	20	m	F. + Us → H.	7	M	N	M	CK: 24 fache N. Im EKG Abweichung der Herzachse nach rechts
		"	sp	19	m	F. + Us. → Os → Biceps li. (leicht)	8	M	N	M	CK: 110 fache N.
Miller et al. 1979	3 m	USA/Oreg.	sp	33	m	F. + Us	8	M	N	M	CK: 12 fache N.
		"	sp od fam	28	m	F. + Us.(re > li.) → H. + Ua. + vord Halsm (leicht)	3	M	N	M	CK: 50 fache N.
		"	sp	26	m	F + Us → H + Biceps → Iliopsoas	3	M	N	M	CK: 12 fache N.

Tabelle 3c. Distale Myopathien Typ II

Autor(en)	Patientenzahl und Geschlecht	Herkunft	Erbgang	Erkrankungsalter / J.	Geschlecht	Manifestation	Krankheitsdauer / J.	EMG	NLG	Muskelbiopsie	Besonderheiten
Huhn 1963	3m	BRD	fam	Kindheit	m	Us (li. > re)	38	nicht schlüssig	Ø	M	extrem langsam progredient
		"	fam	?(Erwachsenenalter)	m	Us.(re. > li.)	?(>6)	"	Ø	M(E)	
		"	fam	20	m	Us.(li. > re.)	45	"	Ø	Ø	
Magee 1965 and De Jong	18:12m, 6w	USA/Mich.	a dom	2	m	Us.(Ph.) → H. ← Quadriceps re. (leicht)	38	M	N	M	Stillstand spätestens mit 18 J.
			a dom	2	m	Us.	10	Ø	Ø	Ø	
			a dom	1 - 2	m	Us. → H.	26	Ø	Ø	Ø	
V.d.Does de Willebois et al. 1968	3m	Holland	fam	frühe Kindheit	m	Us.(Ph.) → H.	> 35	M	N	M	geringes oder kein Fortschreiten
			fam	2	m	Us.(Ph. auch der langen Rückenm.)	6	M	Ø	M	
			fam	1	m	Us.(Ph.)	4	Ø	Ø	M	
Heyck 1968 et al.	1w	BRD	sp	Geburt	w	F. + Us.(Ph.) → H. re. → Qadriceps + Iliopsas (leicht)	35	M	N	M	Symptome in den Us. nahezu stationär, in den H. erst mit 29 J. aufgetreten, langsam progredient.
Lapresle 1972 et al.	5:4m, 1w	Frankreich	a dom	Geburt(?)	m	Us.(Ph.) → Bg.(leicht) + peribuccale M. + Sternocleidomastoideus (diskret)	63	M	N	M	kein Fortschreiten bemerkt
		"	a dom	"	m	Us.(Ph.)	29	Ø	Ø	Ø	
		"	a dom	Geburt od. 5 Monate	m	Us.(Ph.)	0,5	Ø	Ø	Ø	

Anmerkungen zu Tabellen 3a bis 3c:

*) In diese Tabelle wurden nur solche Fälle distaler Myopathien aufgenommen, bei denen genaue Angaben zur Elektromyographie und Muskelbiopsie vorliegen und deren Diagnose nach den Kriterien von Kratz (1979) gesichert oder doch zumindest wahrscheinlich ist. Weitere Publikationen aus neuerer Zeit ohne genaue Beschreibung elektromyographischer und muskelbioptischer Befunde sind in Tabelle 4 aufgelistet.

**) Abkürzungen:

A : Arme
Abst: Abstammung
Bg : Beckengürtel
CK : Kreatin-Phospho -Kinase
E : Endzustand
F : Füße
Gg : Gliedergürtel
H : Hände
J : Jahre
M : Myopathiebild
(M) : Myopathiebild, genauere Angaben hierzu fehlen
N : Normalbefund
NLG : Nervenleitgeschwindigkeit
Oa : Oberarme
Os : Oberschenkel
Ph : Pseudohypertrophie
Ua : Unterarme
Us : Unterschenkel
ø : kein Untersuchungsbefund vorhanden
a dom: autosomal dominant
fam : familiär
li : links
m : männlich
-m : -muskulatur
od : oder

re : rechts
sp : sporadisch
u : und
w : weiblich

***) Die in der Rubrik "Patientenzahl und Geschlecht" angegebenen Zahlen schließen bei erblichen Formen alle bekannten Erkrankungsfälle einer Familie ein. Nur jene erscheinen in den nachfolgenden Spalten einzeln aufgeführt, die genauer untersucht wurden.

Tabelle 4. Distale Myopathien aus neuerer Zeit ohne genaue Angaben zu Elektromyographien u. Muskelbiopsien

Autor(en)		Patientenzahl und Geschlecht	Herkunft	Erbgang	Erkrankungsalter / J.	Manifestation	Krankheitsdauer / J.	Besonderheiten
Walton & Nattrass	1954	2 m	England	sp	21	E_x + Us_x → Os_x → H_i + Ua_x → Gg	9	
			"	fam	23	F + Us → Os → H_i + Ua → Gg	6	
Erbslöh	1958	2 m	BRD	fam	28	E_x + Us_x → H_i + Ua_x → Os (diskret)	15	einer der Brüder : Facies myopathica
Mehrotra	1964	1 m	Indien	sp	17,5	H_{re} → Ua_{re} → Oa_{re} → H_{li} → Ua_{li} → Oa_{li} → F	2,5	
Liberati et al.	1966	1 m	Italien	sp	1 - 2	Us_x → Os	13-14	
Ricker & Mertens	1968	1	BRD			Us	3	
Mastaglia et al.	1969	1 m	Australien	sp ?	15	Us_x → Os → A.	13	CK 30 × N 2 Söhne haben erhöhte CK: 1,05-3 × N Verbreiterung der Tibia + Fibula
Erbslöh	1974	mehrere Familienmitglieder	BRD	dom	früher Beginn, nähere Angaben fehlen	H + Ua → F + Us		allgemeine Muskelverschmächtigung geringe Belastbarkeit der gesamten Skeletm.

ZUSAMMENFASSUNG

Im Rahmen distal auftretender Myopathien, die außerhalb Schwedens als Rarität gelten, werden sechs Patienten vorgestellt. Zwei der Fälle treten sporadisch, die restlichen vier familiär vermutlich autosomal dominant auf. Die Diagnose wird durch Elektromyographien, Messungen der Nervenleitgeschwindigkeiten und Muskelbiopsien gesichert.

Bei der Differentialdiagnose werden die klinisch ähnlich erscheinenden Krankheitsbilder der neuralen Muskelatrophie (Charcot-Marie-Tooth), der spinalen Muskelatrophie (Aran-Duchenne), der dystrophischen Myotonie (Curschmann-Steinert) und der chronischen Polymyositis mit atypischem distalem Beginn besonders berücksichtigt.

Auf der Suche nach Gemeinsamkeiten unter hinreichend gesicherten Fällen distaler Myopathien konnten von Kombinationsformen abgesehen zwei verschiedene Typen gefunden werden, die eine begrenzte prognostische Aussage zulassen. Bei Typ I werden neben bestimmten distalen Muskelgruppen wie Extensoren, kleine Hand- und Fußmuskeln, die bevorzugt befallen werden, noch andere und insbesondere proximale Muskeln in Mitleidenschaft gezogen, während Typ II auf definierte, eng umschriebene Muskelgruppen beschränkt bleibt. Typ I verläuft im Rahmen dessen, was von der schwedischen Studie von Welander (1951, 1957) bekannt ist, tritt im Erwachsenen- oder auch im Jugendlichenalter auf und schreitet zeitlebens fort. Typ II hingegen verläuft als ganzes milder als Typ I, macht sich meist schon bei der Geburt oder im frühen Kindesalter in den unteren Extremitäten in Form eines Spitzfußes bemerkbar und weist nur eine geringe

oder garkeine Progredienz auf. Innerhalb des Typs I scheint es darüber hinaus noch weitere Gesetzmäßigkeiten zu geben: Treten erste Symptome in den unteren Extremitäten zuerst auf und nicht in den oberen, so ist häufiger mit einem Befall proximaler Muskulatur und mit einem ungünstigeren Verlauf zu rechnen. Bei einigen Fällen des Typs I, die schwedischen von Welander ausgenommen, fällt weiter auf, daß diejenigen Mitglieder einer Familie am schwersten betroffen sind, die am frühesten erkranken, und dies sind bezeichnenderweise immer die männlichen. Auch das Überwiegen männlicher Patienten gegenüber weiblichen mit einem Verhältnis von 1,5 : 1 (Welander 1951)bzw. 3 : 1 (eigene Zusammenstellung) weist auf geschlechtsspezifische Unterschiede hin.

ABBILDUNGEN

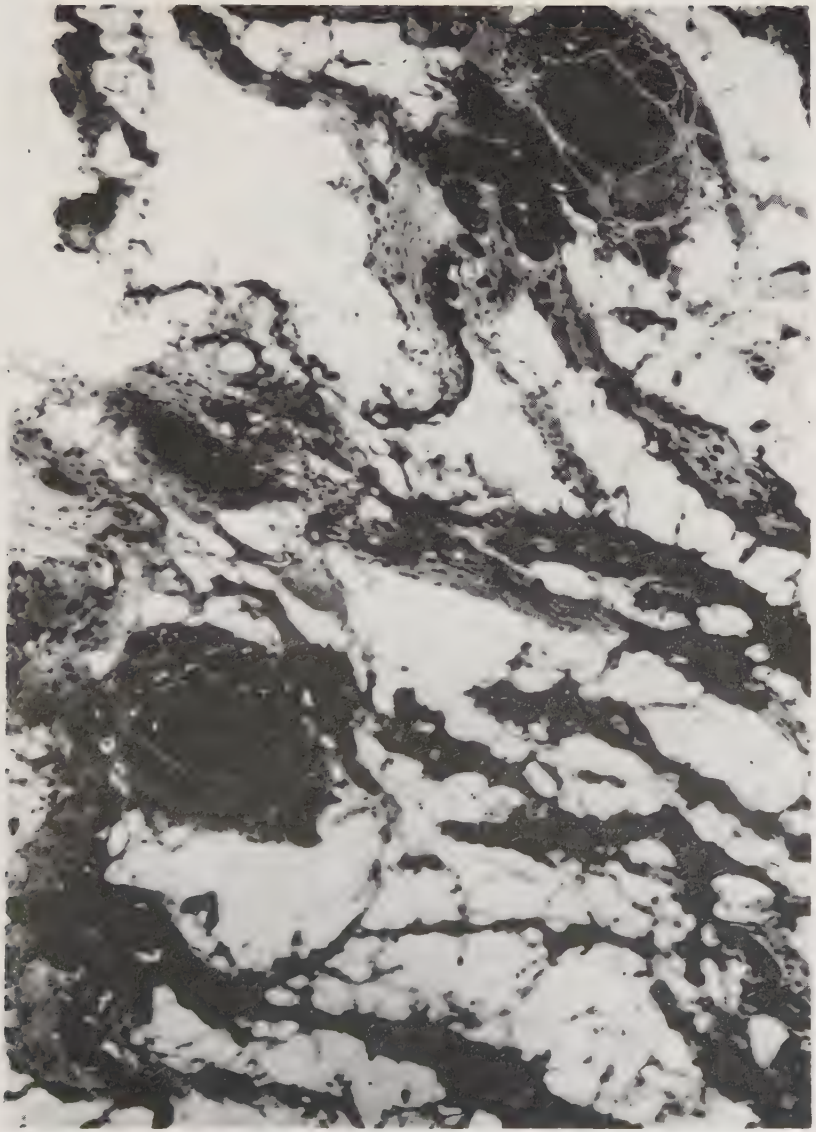

Abb. 1, Fall 1 I.B. Übersicht: Weitgehender Zerfall des Muskelparenchyms, Ersatz durch Fett- und Bindegewebe. HE, 56:1.

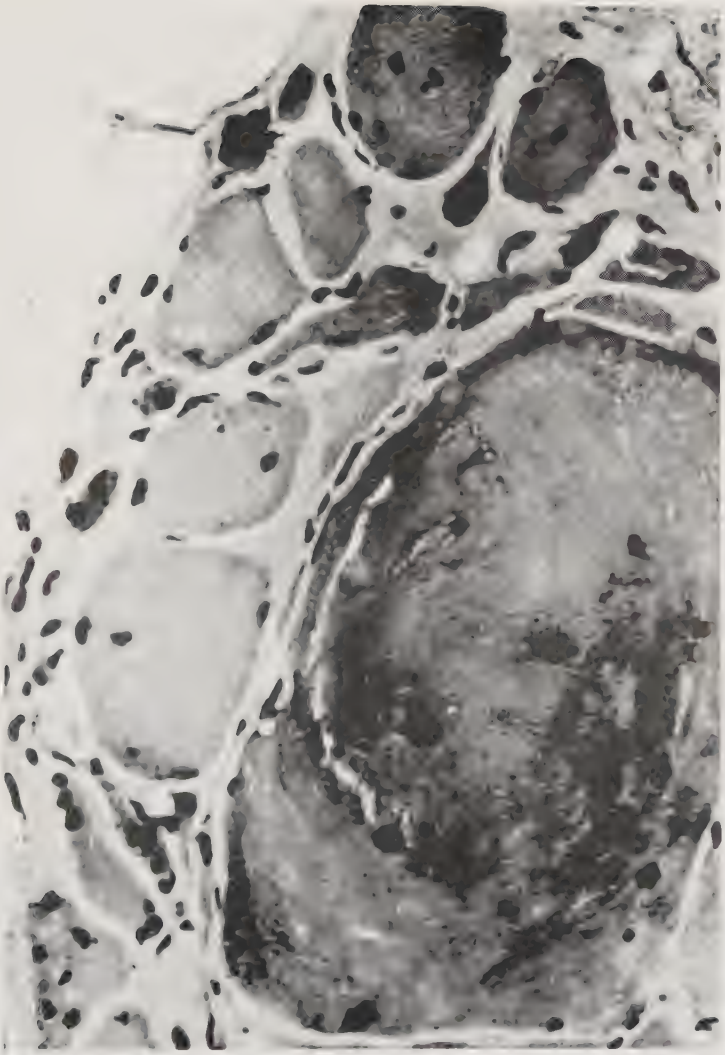

Abb. 2, Fall 1 I.B. Ausschnitt aus einer Gruppe restierender Fasern sehr unterschiedlicher Atrophiegrade mit vermehrt zentralen Kernen. HE, 240:1

Abb. 3, Fall 1 I.B. SDH-Reaktion am Kryostatschnitt: Mottenfraßartige Defekte mit partiellem Splitting. 240:1

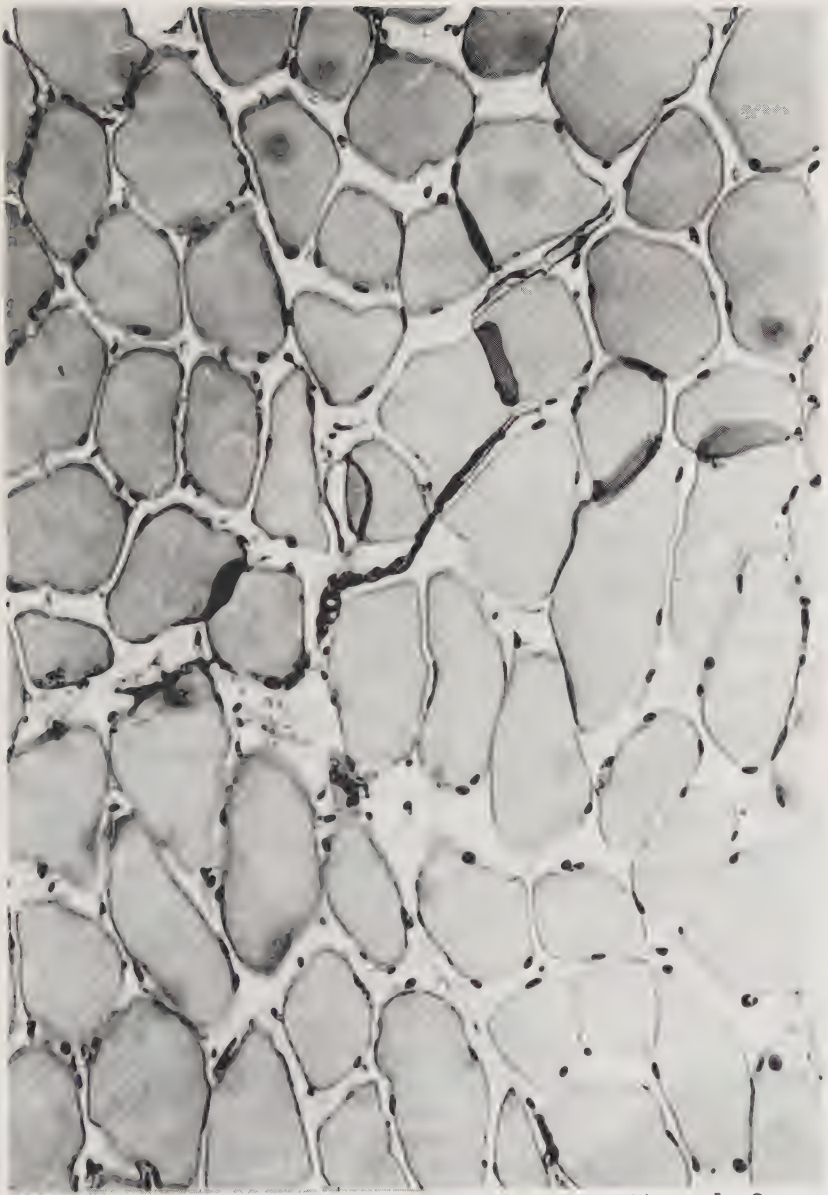

Abb. 4, Fall 2, R. K. Übersicht: Variierende Querschnittsgröße der Muskelfasern. Myopathisches Kaliberspektrum leichten Grades. HE, 140 : 1

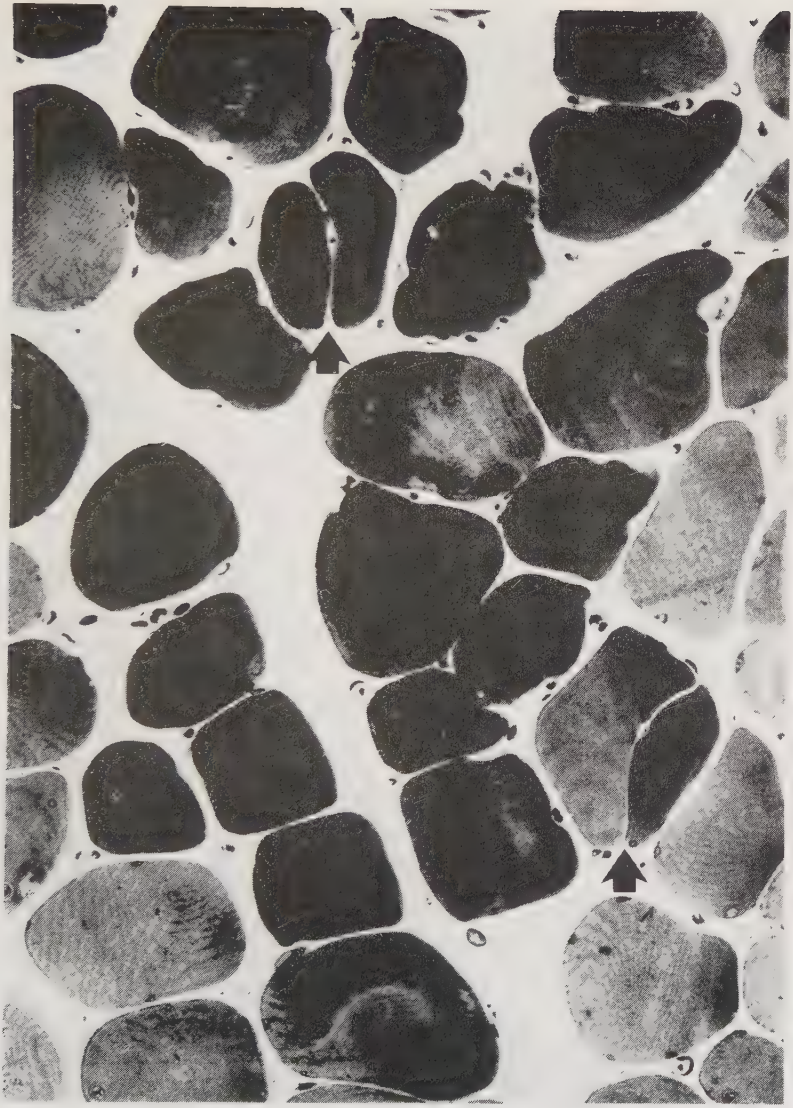

Abb. 5, Fall 2, R. K. Im Querschnitt durch das Muskelgewebe variierendes Kaliberspektrum. Mehrere Splitting-Phänomene (⟶). Semidünnschnitt, Toluidinblau. 860 : 1.

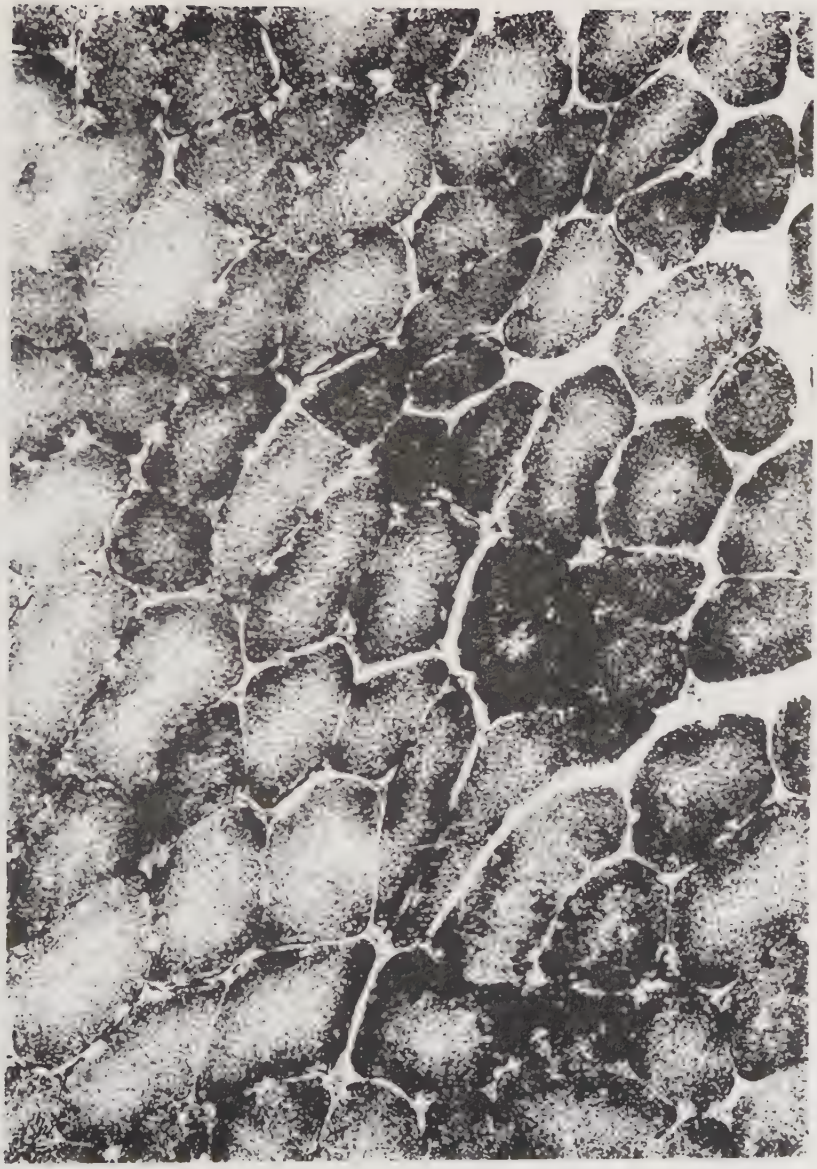

Abb. 6, Fall 2, R. K. NADH-Diaphorase am Kryostatschnitt: Variierendes Kaliberspektrum der Muskelfasern. Oberhalb der Bildmitte einige mäßig atrophische Fasern (⟶). 140 : 1

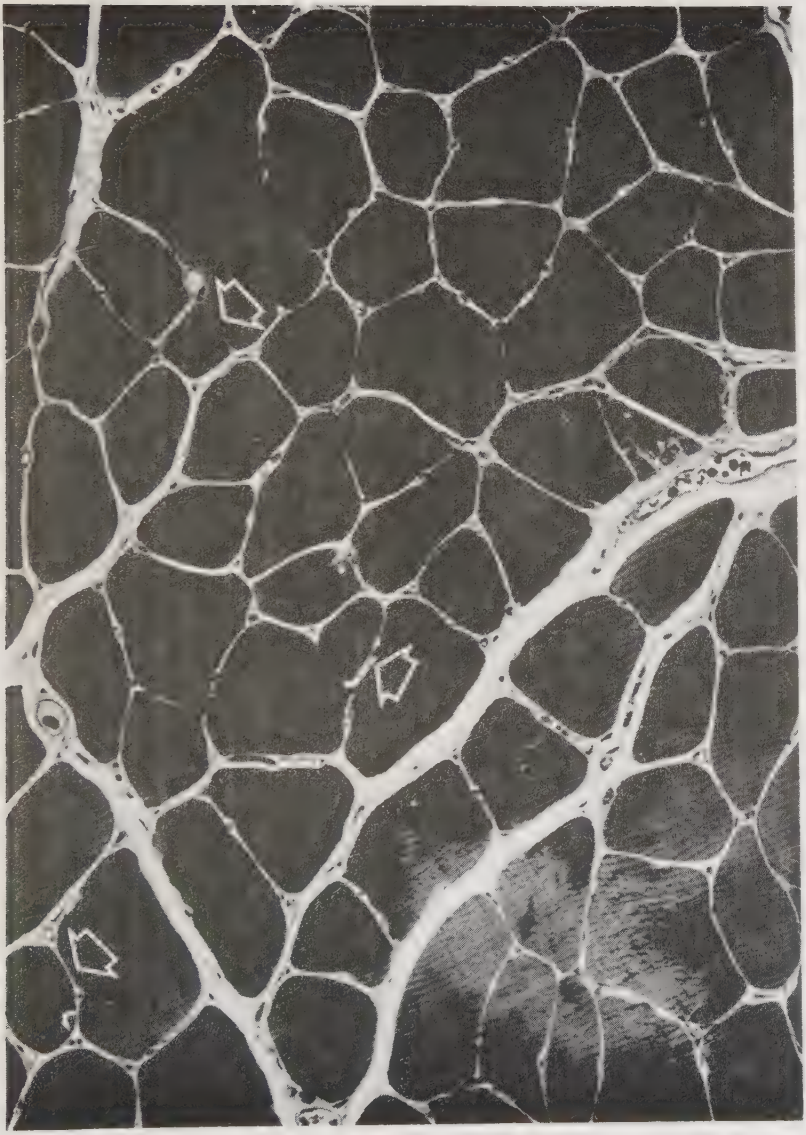

Abb. 7, Fall 3, F. S. Übersicht: Variierende Faserkaliber mit einigen mäßig atrophischen Fasern (⟶). Myopathisches Bild. Semidünnschnitt, Toluidinblau. 140 : 1

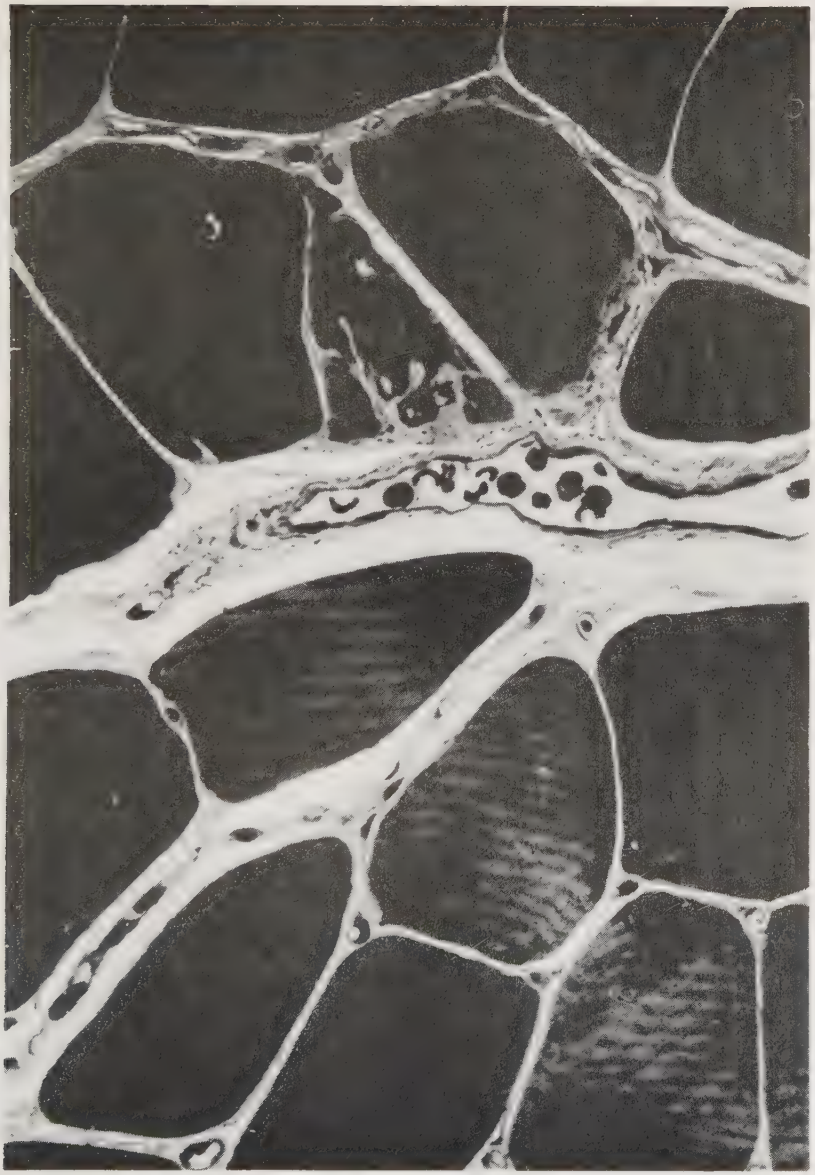

Abb. 8, Fall 3, F. S. Im Querschnitt durch das Muskelgewebe eine atrophische Faser mit herdförmig-mäanderförmiger Sarkoplasmaschädigung. Semidünnschnitt, Toluidinblau. 350 : 1

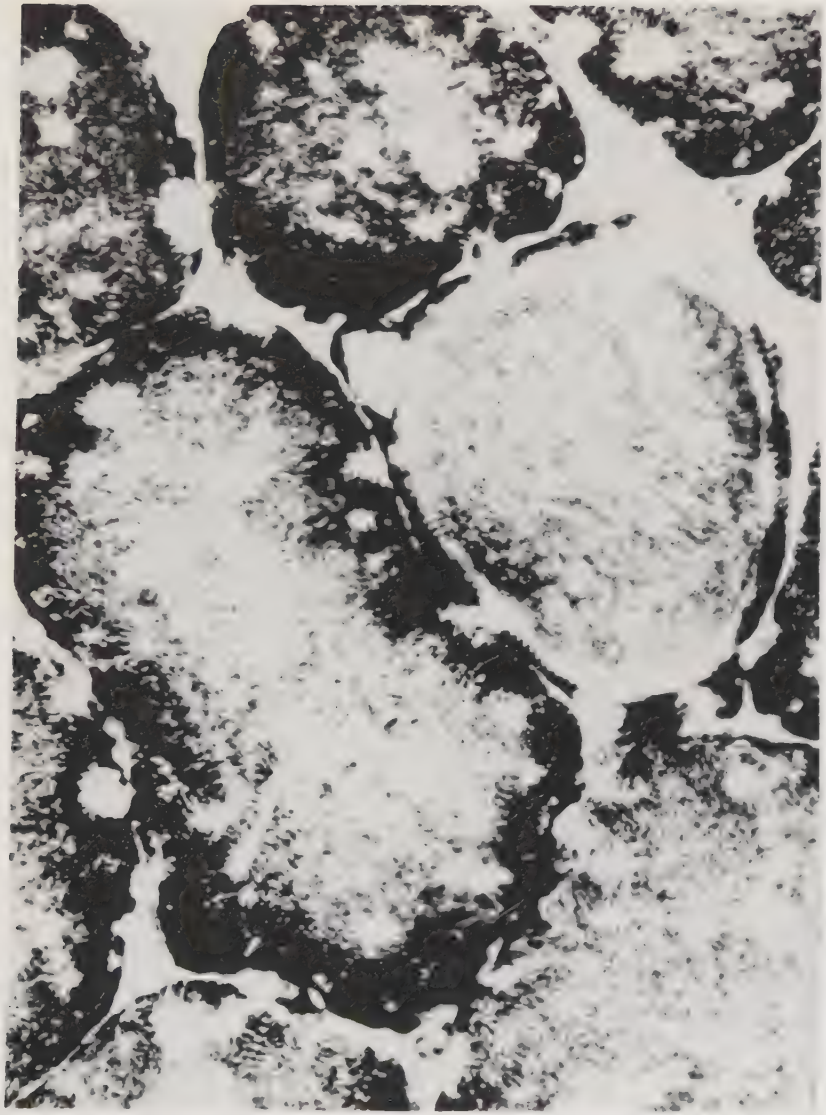

Abb. 9, Fall 3 F. S. NADH-Reaktion am Kryostatschnitt: Mottenfraßartige Aufhellungsherde. Ringbinde um eine Faser. 350:1

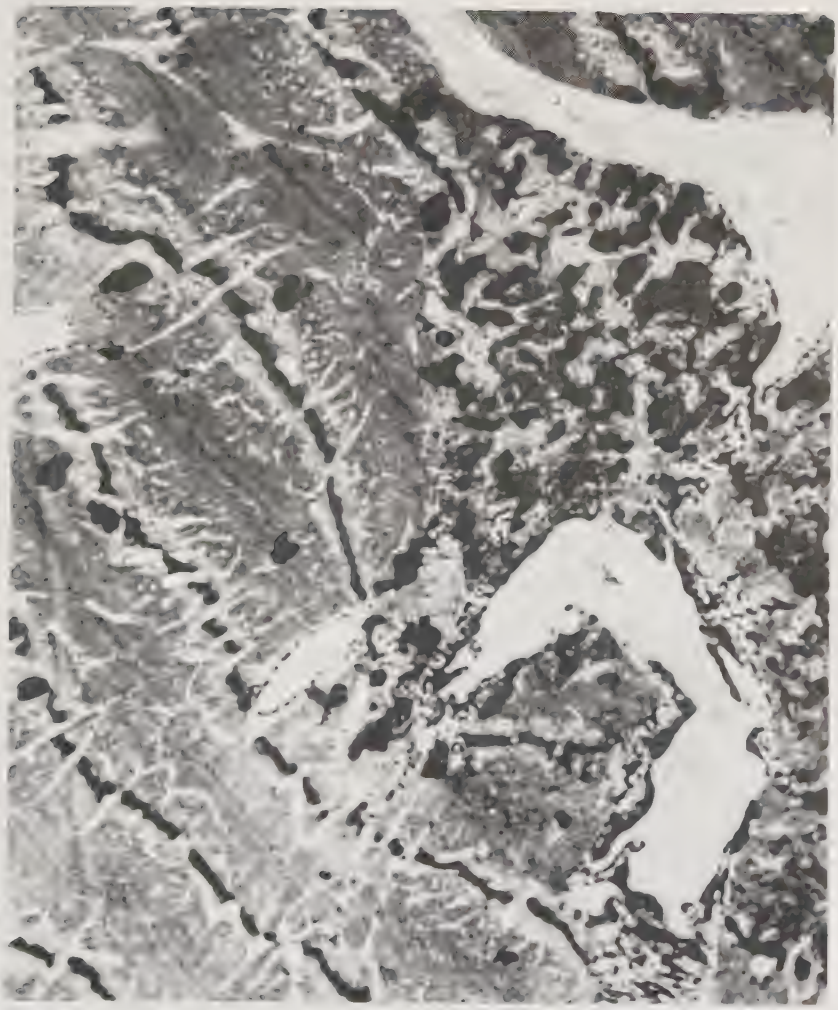

Abb. 10, Fall 3 F. S. Teil einer Muskelfaser, Schrägschnitt: Tiefe Invaginationen des Sarkolemms und schollenförmige Anhäufung von Z-Streifen-ähnlichem Material in diesem Bereich (Splitting?). EM, 12000:1, Negativ Nr. 14 190

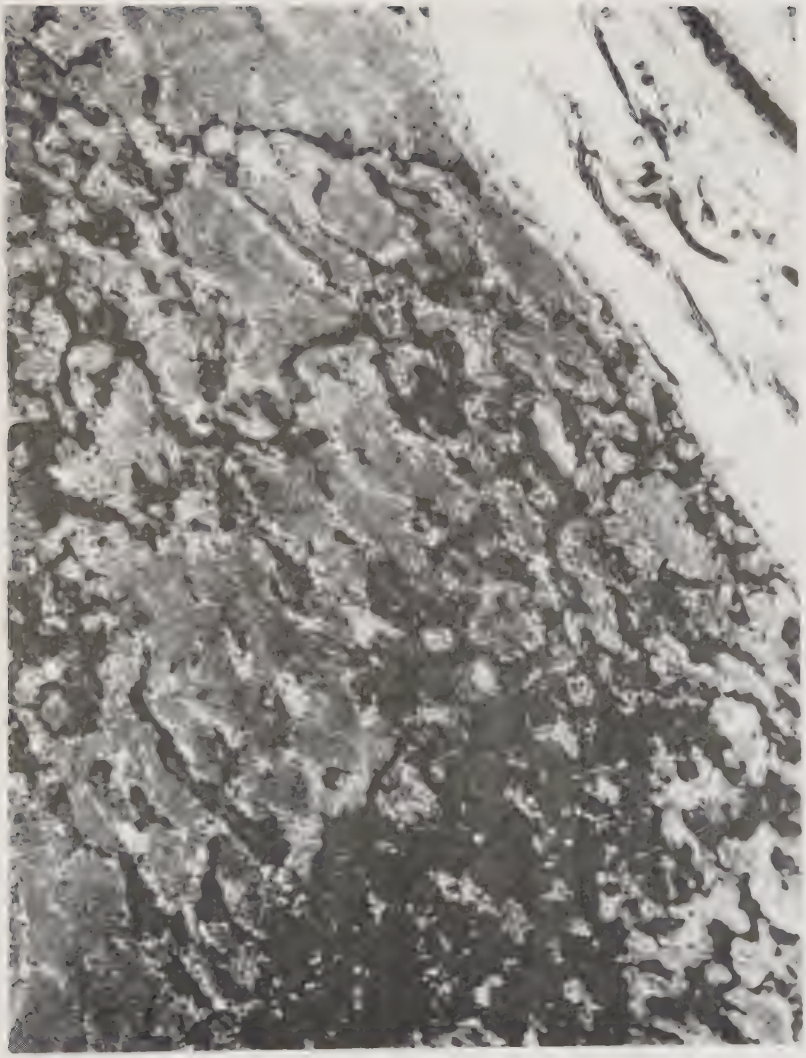

Abb. 11, Fall 3 F. S. Teil einer Muskelfaser, Schrägschnitt: Auflösung der Z-Streifen im subsarkolemmalen Bereich. Granuläre Ablagerung von Z-Streifen-Material. EM, 20000:1, Negativ Nr. 14 182

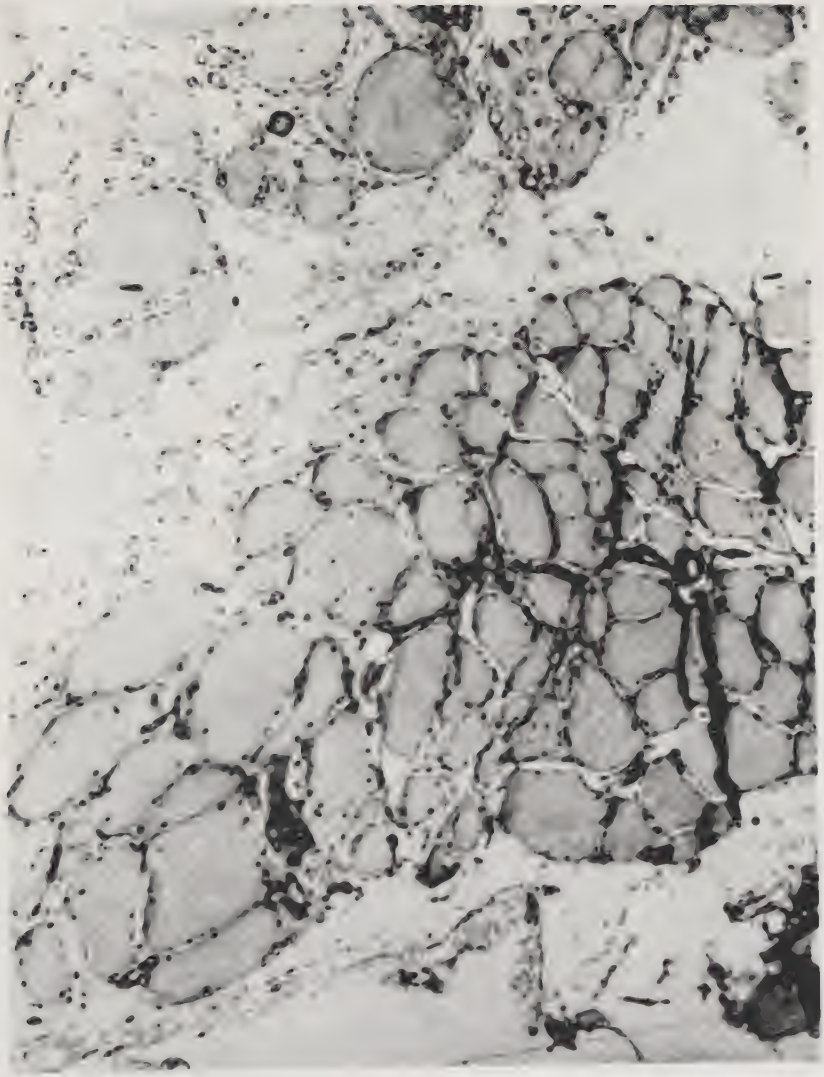

Abb. 12, Fall 5 K. S. Übersicht: Kaliberschwankung mit teils extrem atrophischen, teils hypertrophischen Fasern. Einzelne reaktiv entzündliche Infiltrate. Bindegewebsvermehrung. HE, 56:1

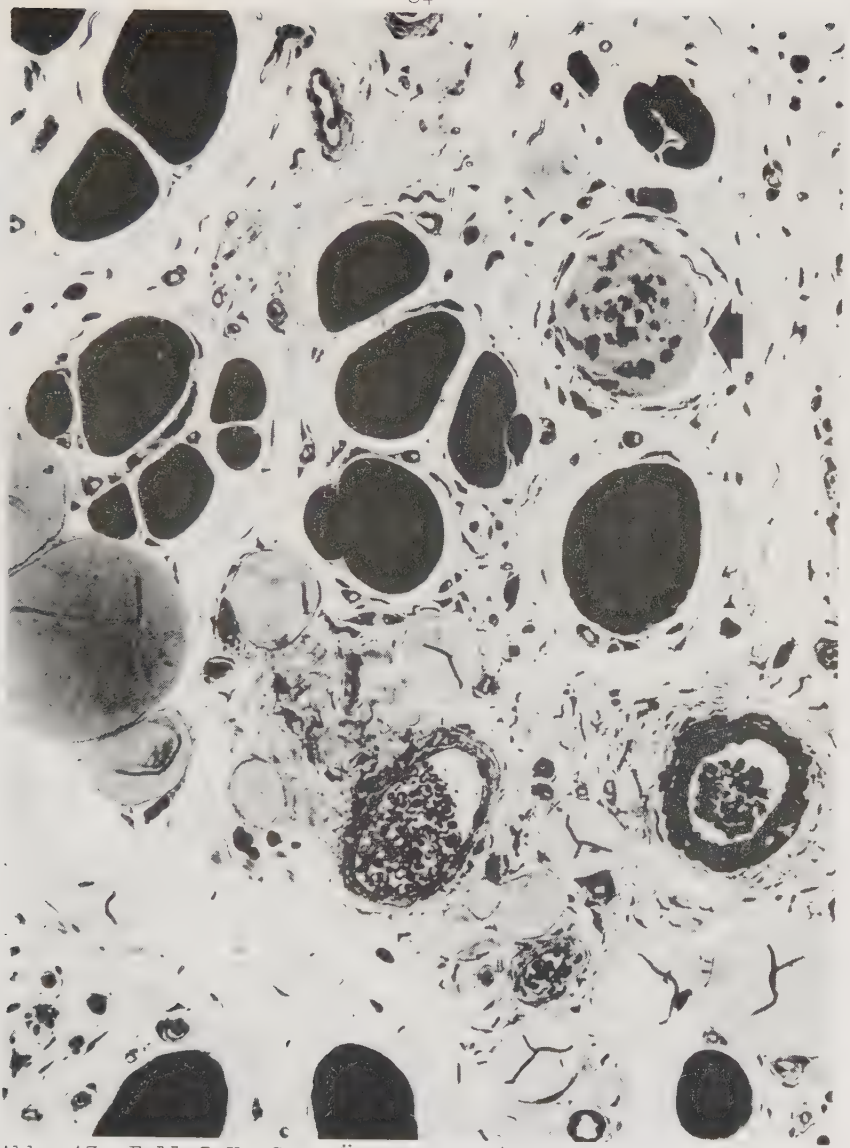

Abb. 13, Fall 5 K. S. Übersicht: Ausfall des größten Teils des Muskelparenchyms mit Fettzell-Einlagerung und Bindegewebsvermehrung. Abgerundete Muskelfasern unterschiedlicher Atrophiegrade mit mehrfachem Splitting. Eine nekrotisierende Faser (➧). SD, Toluidinblau, 140:1

Abb. 14, Fall 5 K. S. Längsschnitt: Muskelfaser mit ausgeprägter Kernreihenbildung, daneben atrophische Fasern. HE, 350:1

Abb. 15, Fall 6 O. D. (1972) Übersicht: myopathisches Kaliberspektrum, vermehrt Sarkolemmkerne, Bindegewebsvermehrung, reaktive entzündliche Infiltrate. HE 140:1

Abb. 16, Fall 6 O. D. (1974) Übersicht: Myopathisches Kaliberspektrum, neben atrophischen treten hypertrophische Fasern auf. Allgemeine Vermehrung der Muskelzellkerne. HE 140 : 1

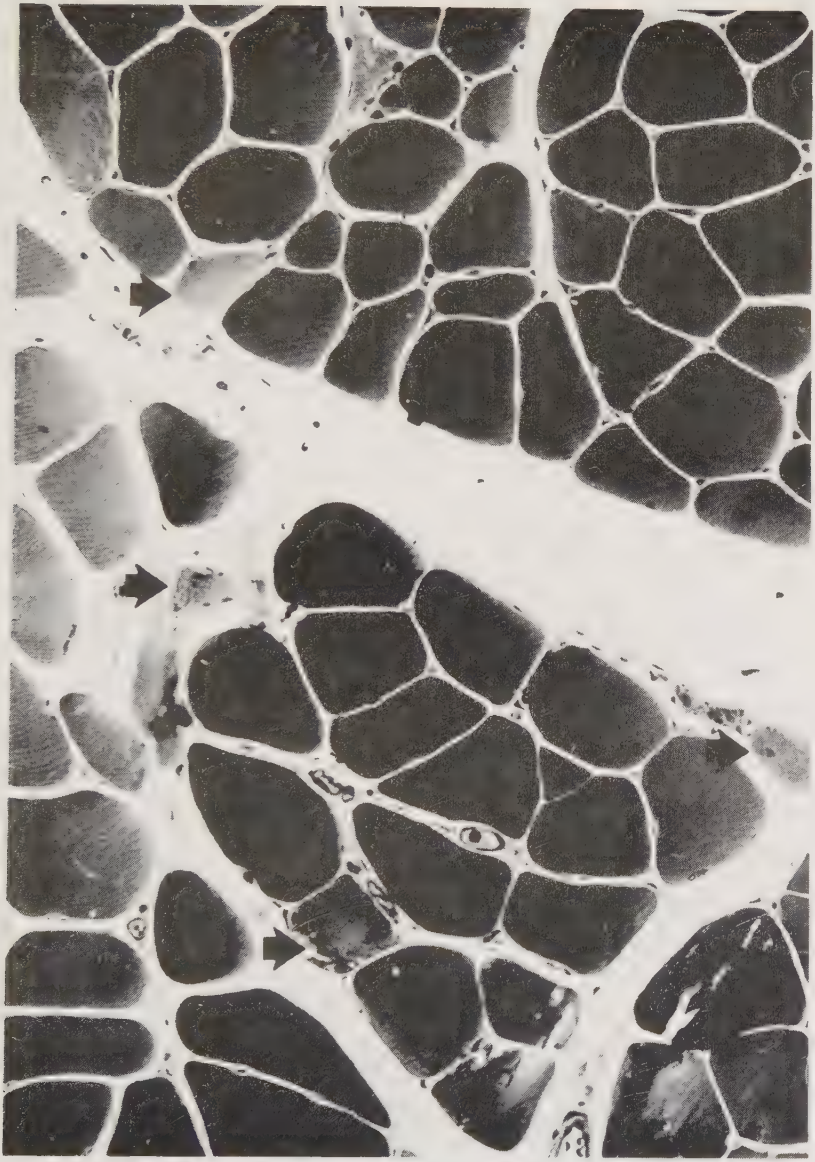

Abb. 17, Fall 6 O. D. (1978) Übersicht: Mäßig variierendes Kaliberspektrum, myopathischer Typ. Mehrfach Splitting, mehrere Faserregenerate (➧). SD, Toluidinblau, 140:1

LITERATURVERZEICHNIS

Adams, R. D.; Denny-Brown, D., Pearson, C. M.: Diseases of muscle; a study in pathology, 2nd edition, Kimpton, London, 424-436, 1962

Alajouanine, Th., Castaigne, P., Cambier, I., Escourolle, R.: Maladie de Charcot-Marie. Etude anatomo-clinique d'une observation suivie pendant 65 ans. Presse méd. 75, 2745-2750, 1967

Arts, W.F., Bethlem, J., Volkers, W. S.: Further Investigations on benigne myopathy with autosomal dominant inheritance. J. Neurol. 217, 201-206, 1978

Barnes, S.: A myopathic familiy with hypertrophic, pseudohypertrophic, atrophic and terminal (distal in upper extremities) stages. Brain 55, 1-46, 1932

Barrows, H. S., Duemler, L. P.: Late distal myopathy: report of a case. Neurology (Minneap.) 12, 547-550, 1962

Bates, D., Stevens, J. C., Hudgson, P.: Polymyositis with involvement of facial and distal musculature. One form of the fascio-scopulo-humeral syndrome? J. Neurol. Sci. 19, 105-108, 1973

Batten, F. E.: Distal type of myopathy Proc. roy. Soc. Med. 3, 92-93, 1910

ders.: Distal type of myopathy in several members of a family. Proc. roy. Soc. Med. 3, 93-95, 1910

Behse, F., Buchthal, F.: Peroneal muscular atrophy (PMA) and related disorders. II Histological findings in sural nerves. Brain, 100, 67-85, 1977

Bethlem, J.: Muscle pathology. North-Holland publishing company. Amsterdam, London, 1970

Bethlem, J., van Wijngaarden, G.K.: Benigne myopathy, with autosomal dominant inheritance - a report on three pedigrees. Brain 99, 91-100, 1976

Biemond, A.: Myopathia distalis juvenilis hereditaria. Acta psychiat. neurol. scan., 30, 25-38, 1955

ders.: Myopathia distalis juvenilis hereditaria. In Kuhn, E.: Progressive Muskeldystrophie. Springer, Berlin, 95-100, 1966

Bogaert, L. van: Myopathie tardive de type distal. J. belge Neurol. Psychiat. 26, 414-418, 1926

Borenstein, S., Desmedt, J. E.: Late component of the motor unit potential in muscle diseases. In: Studies in neuromuscular diseases. Karger, Basel, 103-122, 1975

Buchthal, F., Behse, F.: Peroneal muscular atrophy (PMA) and related disorders. I Clinical manifestations as related to biopsy findings, nerve conduction and electromyography. Brain, 100, 41-66, 1977

Cabella, G., Candelero, G.: Un caso di miopatia distale tardive tipo Govers-Welander. Sist. nerv. 22, 266-272, 1970

Campbell, C. M.: A case of muscular dystrophy affecting hands and feet. Rev. Neurol. Psychiat. 4, 192-202, 1906

Charcot, J. M., Marie, P.: Sur une forme particulière d' atropie musculaire progressive souvent familiale débutant par les pieds et les jambes et atteignant plus tard les mains. Rév. Méd. (Paris) 6, 97-136,1886

Cockayne, E. A.: Distal myopathy. Proc. roy. Soc. Med. 6, 184-185, 1913

Cottin, E., Naville M.F.: Myopathies tardives à début péripherique. Encéphale 7, 401-416, 1912

Dahlgaard, E.: Myopathia distalis tarda hereditaria. Acta psychiat. scand. 35, 440-447, 1960

Déjerine, J., André-Thomas: Un cas de myopathie à topographie type Aran-Duchenne suivi d'autopsie. Rev. neurol. 12, 1187-1190, 1904

Déjerine, J., Sottas, J.: Sur la névrite interstitielle hypertrophique et progressive de l'enfance. Affection souvent familiale et á début infantile, caracterisée par une atrophie musculaire des extremités, avec troubles marqués de la sensibilité et ataxie des mouvementset relevant d'une névrite interstilielle hypertrophique à marche ascendante, avec lésions médul-

laires consécutives. Comptes Rendu des Séances de la Societé de Biologie, Ser. 9, 5, 59-69, 1893

Del Carlo Giannini, G.: Su di un caso di miopatia distale tardiva. Riv. Pat. nerv. ment. 78, 1111-1114, 1957

Diessner, G. R., Winkelmann, R. K.: Treatment of polymyositis. Mod. Treat m., 3, 304-312, 1966

Dyck, P. J.: Inherited neuronal degeneration and atrophy affecting peripheral motor, sensory and autonomic neurons. In: Peripheral Neuropathy. Philadelphia: W. B. Sounders. Vol. 2, 825-867, 1975

ders., Lambert, E. H., Mulder, D. W.: Charcot-Marie-Tooth disease: nerve conduction and clinical studies of a large kinship. Neurology (Ninneap.) 13, 1-11, 1913

ders., Lambert, E.H.: Lower motor and primary sensory neuron diseases with peroneal muscular atrophy. I Neurologic, genetic and electrophysiologic findings in hereditory polyneuropathies. Arch. Neurol. (Chic.) 18, 603-618, 1968 a

ders., Lambert, E.H.: Lower motor and primary sensory neuron diseases with peroneal nuscular atrophy. II Neurologic, genetic and electrophysiologic findings in various neuronal degenerations. Arch. Neurol. (Chic.) 18, 619-625, 1968 b

Eaton, L. M.: Perspective of neurology in regard to polymyositis; study of 41 cases. Neurology (Minneap.) 4, 245-263, 1954

Ekbom, K., Hed, R., Kirstein, L., Astrom, K.-E.: Muscular affections in chronic alcoholism. Arch. Neurol. (Chic.) 10, 449-458, 1964

Engel, A. G., Jerusalem, F., Tsujihata, M., Gomez, M. R.: The neuromuscular junction in myopathies. A quantitative ultrastructural study. In: Recent advances in myologie. Proceedings of the 3rd international congress on muscle diseases, Newcastle upon Tyne 15:21 sept. Excerpta Medica, Amsterdam (Int. Congr. Ser. 360) 132-143, 1974

Erbslöh, F.: Muskelkrankheiten. In: Differentialdiagnose neurologischer Krankheitsbilder, von G. Bodechtel. Thieme, Stuttgart, 1958

ders.: Die myotonische Dystrophie. Eine intern-neurologische und bioptisch histologische Studie. Psy-

chiat. et Neurol. (Basel) 201, 648-667, 1971

ders.: Distale atrophisierende Myopathien. In: Bodechtel, G.: Differentialdiagnose neurologischer Krankheitsbilder. Thieme, Stuttgart, 870-873, 1974

Erminio, F., Buchthal, F., Rosenfalck, P.: Motor unit territory and muscle fiber concentration in paresis due to peripheral nerve injury and anterior cell involvement. Neurology (Minneap.) 9, 657-671, 1959

Garvin, I. S.: Differential diagnosis of muscle weakness in myasthenia gravis, polymyositis and muscular dystrophy. Med. clin. N. Amer. 49, 189-202, 1965

Gowers, W. R.: A lecture on myopathy and a distal form. Brit. med. J. 2, 89-92, 1902

Haase, G. R., Shy, M.: Pathological changes in muscle biopsies from patients with peroneal muscular atrophy. Brain 83, 631-637, 1960

Hallen, O.: Über einen Fall von Myopathia distalis. Der distale Typus der Dystrophia muscularis progressiva. Dtsch. Z. Nervenheilk. 188, 119-126, 1966

Hausmanowa -Petrusewicz, I., Zielinska, S.: Zur nosologischen Stellung des scapulo-peronealen Syndroms. Dtsch. Z. Nervenheilk. 183, 377-382, 1962

Hausmanowa -Petrusewicz, I.: Abgrenzung der progressiven Muskeldystrophie von den entzündlichen Muskelerkrankungen. In: Kuhn, E.: Progressive Muskeldystrophie, Myotonie, Myasthenie. Springer, Berlin, 115-119, 1966

Heathfield, K. W. G., Williams, J. R. B.: Diagnosis of polymyositis. Lancet. 1157-1161, 1960

Henson, R. A., Russel, D., Wilkinson, M.: Carcinomatous neuropathy and myopathy: a clinical and pathological study. Brain 77, 82-94, 1954

Heyck, H., Lüders, C. J., Walter, M.: Über eine kongenitale distale Muskeldystrophie mit benigner Progredienz. Nervenarzt 39, 549-552, 1968

Hjorth, R. J., Walsh, J. C., Willison, R. G.: The distribution and frequency of spontaneous fasciculations in motor neuron Disease. J. neurol. Sci. 18, 469-474, 1973

Hollinrake, K.: Polymyositis representing a distal muscle weakness. A case report. J. neurol. Sci. 8, 479-484, 1969

Hughes, J. T., Brownell, Betty: Pathology of peroneal muscular atrophy (Charcot-Marie-Tooth desease). J. Neurol. Neurosurg. Psychiat. 35, 648-657, 1972

Huhn, A.: Über distale Myopathien, insbesondre die Myopathia distalis tarda (hereditaria). Fortschr. Neurol. Psychiat. 34, 589-611, 1966

Jerusalem, F.: Muskelerkrankungen. Thieme, Stuttgart, 1979

Kaeser, H. E.: Die familiäre scapulo-peroneale Muskelatrophie. Dtsch. Z. Nervenheilk. 186, 379-394, 1964

Kratz, R., Brooke, M. H.: Distal myopathy. In: Vinker, P. J., Bruyn, G. W.: Diseases of muscle, Part I. Handbook of clinical neurology, Vol. 40., 1979

Kugelberg, E.: Electromyograms in muscular disorders. J. Neurol. Neurosurg. Psychiat. 10, 122-133, 1947

Kuhn, E.: Studium zur Pathogenese der myotonen Dystrophie. Monographie aus dem Gesamtgebiet der Neurologie und Psychiatrie Heft 91, Springer, Berlin, 1961

Lambert, E. H., Sayre, G. P., Eaton, L. M.: Electrical activity in muscle in polymyositis. Trans. Amer. neurol. Ass 64-81, 1954

Lapresle, J., Fardeau, M., Mme Godet-Guillan, J.: Myopathie distale et congénitale avec hypertrophie des mollets. J. neurol. Sci. 17, 87-102, 1972

Ley, J., Titeca, J.: Etude physiologique de deux cas familiaux de myopathie distale tardive. J. belge Neurol. Psychiat. 33, 231-257, 1933

Liberati, F., Bianchini, A., Pompili, A.: Un caso di miopatia distale giovanile. Riv. Neurol. 36, 538-545, 1966

Linsmayer, E.: Ein Fall von Dystrophia musculorum progressiva. Neurol. Zbl. (Leipzig) 14, 43-44, 1895

Magee, K. R., De Jong, R. N.: Hereditary distal myopathy with onset in infancy. Arch. Neurol. (Chic.) 13, 387-390, 1965

Mamoli, A., Scarlato, G.: La miopatia distale. Aspetti clinici, istologici et elettromiografici di un caso sporadicio. Riv. Neurol. 15, 877-889, 1969

Markesbery, W. R., Griggs, R. C., Herr, B.: Distal myopathy: Electron microscopic and histochemical studies.

Neurology (Minneap.) 27, 727-735, 1977

Markesbery, W. R., Griggs, R. C., Leach, R. P., Lapham, L. W.: Late onset hereditary distal myopathy. Neurology (Minneap.) 24, 127-134, 1974

Mastaglia, F. L., Papadimitriou, J. M., Kakulas, B. A.: Restricted forms of muscular dystrophy: A study of 11 cases. Proc. Aust. Ass. Neurol. 6, 107-121, 1969

Mehrotra, M. P., Yadava, S. N. S., Gupta, A. K., Prem Kumar: Distal myopathy. J. Indian med. Ass. 49, 392-393 1964

Merklen, P., Schaeffer, H.: Un cas de myopathie avec réaction de dégénérescence dans certains muscles des membres inférieurs et atrophie type Aran-Duchenne débutante. Rev. neurol., 23, 447-450, 1912

Milhorat, A. T., Wolff, H. G.: Progressive muscular dystrophy of atrophic distal type, report of a family, report of autopsy. Arch. Neurol. Psychiat. (Chic.) 49, 641-654, 1943

Miller, R. G., Blank, N. R., Layzer, R. B.: Sporadic distal myopathy with early adult onset. Ann. Neurol. 5, 220-227, 1979

Misra, S. S., Misra, R. C., Agarwal, V. N.: Polymyositis, A clinico-histological study with S. G. O. J. Ass. Phycns India 13, 869-874, 1965

Moya, G.: Au sujet de deux cas de myopathie distal tardive. Riv. neurol. 103, 431-455, 1960

Müller, P., Regli, F., Meyer, M.: Die alkoholische Myopathie. Dtsch. med. Wschr. 93, 1043-1046, 1968

Murone, I., Sato, T., Shivakawo, K., Yamada, K., Kanbayashi, K.: Distal myopathy. Nonhereditary distal myopathy. Clin. Neurol. (Tokyo) 3, 387-393, 1963

Myrianthopoulos, N. C., Lane, M. H., Silberberg, D. H., Vincent, B. L.: Nerve conduction and other studies in families with Charcot-Marie-Tooth disease. Brain 87, 589-608, 1964

Naville, F., Christin, E., Frommel, E.: Les myopathies distales. Encéphale, 18, 182-195, 1923

Pearson, C. M.: Rheumatic manifestations of polymyositis and dermatomyositis. Arth. and Rheum. 2, 127-143, 1959

Pearson, C. M.: Poymyositis. Ann. Rev. Med. 17, 63-82, 1966

Pearson, C. M., Currie, S.: Polymyositis and related disorders. In: Diseases of voluntary muscle. ed. by Walton J. N, Churchill Livingstone, 614-652, 1974

Perkoff, G. T. et al.: Reversible acute muscular syndrom in chronic alcoholism. New. Engl. J. Med 274, 1277-1285, 1966

Ricker, K., Mertens, H. G.: The differential diagnosis of the myogenic (facio-)scapulo-peroneal syndrom. Europ. Neurol. 1, 275-307, 1968

Rimbaud, L., Giraud, G.: Myopathie familiale du type péronier ou distal. Rev. neurol. 37, 1004-1010, 1921

Rose, A. L., Walton, J. N.: Polymyositis: survey of 89 cases with particular reference to treatment and prognosis. Brain 89, 747-768, 1966

Schotland, D. L., Rowland, L. P.: Muscular dystrophy. Features of ocular myopathy, distal myopathy and myotonic dystrophy. Arch. Neurol. (Chic) 10, 433-445, 1964

Schwartz, A. R.: Carcot-Marie-Tooth disease. Arch. Neurol. (Chic.) 9, 623-634, 1963

Seitz, D.: Zur nosologischen Stellung des sogenannten scapulo-peronealen Syndroms. Dtsch. Z. Nervenheilk. 175, 547-552, 1957

ders.: Die Bedeutung der Muskelbiopsie für die Diagnose und Therapie chronisch neuromuskulärer Prozesse. I Porphologische Untersuchungen. Dtsch. Z. Nervenheilk.187, 136-165, 1965 a

ders.: Die Bedeutung der Muskelbiopsie für die Diagnose und Therapie chronisch neuromuskulärer Prozesse. II Klinisch-morphologische Korrelation. Dtsch. Z. Nervenheilk. 187, 166-212, 1965 b

Shy, G. M., Mc Eachern, D.: The clinical features and response to cortisone of menopausal muscular dystrophy. J. Neurol. Neurosurg. Psychiat. 14, 101-109, 1951

Spiller, W. G.: Myopathy of distal type and its relation to the neuronal form of muscular atrophy (Charcot-Marie-Tooth type). J. n. m. Dis. 34, 14-30, 1907

ders.: The relation of myopathies. Brain 36, 74-114, 1913

Stålberg, E., Ekstedt, J.: Sign of neuropathy in distal hereditary myopathy (Welander). Electroenceph. Clin. Neurophysiol. 29, 343, 1969

Sumner, D., Crawfurd, D. A., Harriman, D. G. F.: Distal myopathy in an English family. Brain 94, 51-60, 1971

Thiébaut, F., Gruner, J. E., Isch, F., Isch-Treussard: Correlations cliniques, électriques et histologiques en pathologie musculaire. Rev. neurol. 108, 575-596, 1963

Thomasen, E.: Myotonia, Thomsen's disease (myotonia congenita), paramyotonia and dystrophia myotonica. Universitets forlaget, Aarhus, 1948

Van der Does de Willebois, A. E. M., Bethlem, J., Meyer, A. E. F. H., Simons, A. J. R.: Distal myopathy with onset in early infancy. Neurology (Minneap.) 18, 383-390, 1968

Walton, J. N., Adams, R. D.: Polymyositis. Edinburgh, Livingstone, 1958

Walton, J. N., Gardner-Medwin, D.: Progressive muscular dystrophy and the myotonic disorder, in J. N. Walton (ed):Disorders of Voluntary Muscle. Third edition. Edinburgh and London, Churchill/Livingstone, 1974

Walton, J. N., Nattrass, F. J. On the classification, natural history and treatment of the myopathies. Brain 77, 169-231, 1954

Welander, L.: Myopathia distalis tarda hereditaria. Acta med. scand. Suppl. 265, 1-124, 1951

dies.: Homozygous appearance of distal myopathy. Acta genet. 7, 321-325, 1957

Wiethölter, H., Stöhr, M., Schlote, W.: Myopathia distalis - Klassifizierung und kasuistischer Beitrag. Kongreßbericht, Deutsche Gesellschaft "Bekämpfung der Muskelkrankheiten e.V.", 5.Symposium, 1980. Freiburg i.Br. 1981, S. 71-76.

Williams, R.S..: Triamcinolon myopathy. Lancet, i, 698-701, 1959

E r r a t u m:

Im Literaturverzeichnis wurde beim Fertigstellen der vorliegenden Arbeit folgender Titel zwischen "Engel ..." und "Erbslöh ..." versehentlich ausgelassen:

England, A. C., Denny-Brown, D.: Severe sensory changes and trophic disorders in peroneal muscular atrophy (Charcot-Marie-Tooth type) Arch. Neurol. Psychiat. (Chic.) 67, 1-22, 1952

LEBENSLAUF

Am 5. Oktober 1952 wurde ich, Cornelie Hildegard Einsele, als zweite Tochter des Dr. Ing. Theodor Einsele und seiner Ehefrau Renate Einsele in Kirchheim unter Teck geboren.

Von Frühjahr 1959 bis 1963 besuchte ich die Grundschule und anschließend das Goldberg-Gymnasium in Sindelfingen, wo ich im Frühsommer 1971 das Abitur bestand.

Nach einem Semester Biologie begann ich im Sommersemester 1972 das Studium der Humanmedizin in Tübingen, wo ich meine gesamte Studienzeit verbrachte: Im Frühjahr 1973 legte ich das Vorphysikum, im Sommer 1974 das Physikum und am 20. Oktober 1978 den letzten Teil der ärztlichen Prüfung in Stuttgart-Bad Cannstatt ab.

Während meiner nunmehr 4 jährigen ärztlichen Tätigkeit war ich auf dem Gebiet der Anästhesiologie und der Inneren Medizin tätig.